

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04950

研究課題名(和文) 脳動脈瘤破裂の病態解析と早期診断・薬物治療へのアプローチ

研究課題名(英文) Early diagnosis and pharmacological treatment to prevent the rupture of cerebral aneurysms

研究代表者

永廣 信治 (NAGAHIRO, Shinji)

徳島大学・病院・病院長

研究者番号：60145315

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：脳動脈瘤は破裂するとくも膜下出血をきたし、致死的で生命予後が重篤な疾患である。しかし破裂予防の薬物治療はない。申請者らは独自にエストロゲン欠乏状態の脳動脈瘤モデルを確立し、動脈瘤形成と炎症、酸化ストレス、高血圧やwater-free Naの蓄積との関係を示した。新たに好発部位である前交通動脈や後交通動脈領域の血管壁で脳動脈瘤の増大及び破裂頻度の高い脳動脈瘤破裂モデルを開発(宮本ら、2016)、降圧剤やエストロゲン受容体調節薬の有効性を実証した(高麗ら、2017)。更に臨床応用研究において降圧剤を用いて9mm以下の未破裂脳動脈瘤に対する薬物療法の有効性を初めて論文にまとめた(永廣ら2018)。

研究成果の概要(英文)：Subarachnoid hemorrhage due to rupture of cerebral aneurysms are catastrophic and poor prognosis. Therefore, new therapeutic strategies are required to prevent the events. Estrogen deficiency is at least partly attributable to the pathogenesis, while hormonal replacement therapy does not necessarily result in the good outcome. Elsewhere we demonstrated the beneficial role of estrogen receptors (ER) against brain vascular diseases in our aneurysm models. We also demonstrated the efficacy of anti-hypertensive drugs and a selective ER modulator (SERM) approved for osteoporosis, in the cerebral aneurysm model rats and identified the risk factors associated with the expression of cytokine and vascular degradation molecules. In our pilot study, we first demonstrated that an anti-hypertensive drug, eplerenone may help to prevent the growth and rupture of unruptured cerebral aneurysms smaller than 9mm. We need further clinical studies in larger scale.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳・神経 脳血管病 エストロゲン受容体調整薬 脳動脈瘤破裂

1. 研究開始当初の背景

脳動脈瘤破裂予防のためには外科治療しかなく、有効な薬物治療は開発されていない。MRI の普及により脳動脈瘤の検出される頻度が増加しているが、本人の希望による経過観察中に破裂をきたす場合もある。そのため脳動脈瘤形成・破裂を予防する有効な薬物治療の開発が切望されている。

申請者らの独自の研究をさらに発展させ脳動脈瘤形成から破裂に至るモデルを開発し、(1)各種の薬物による動脈瘤形成・破裂予防効果を評価する。(2)有効性のメカニズムを検討すると同時に破裂予知マーカーの探索を行い、早期発見、早期予防につながる方策を構築することとした。

2. 研究の目的

脳動脈瘤破裂予防に外科治療しかなく、有効な薬物治療の開発が切望されている。これまでにヒト未破裂動脈瘤の安定性および不安定性に関する病態を解析し、また独自に開発したモデルでの脳動脈瘤形成に関わる病態解析や薬物治療効果についての先駆的な基礎研究成果を報告している。本研究では新たに脳動脈瘤形成から破裂に至るラットモデルを開発し、形成・破裂に関わる病態解析を行うと同時に、薬物治療による破裂予防効果を評価する。また有効性のメカニズムを解析することで治療標的や破裂予知マーカーの探索を行い、臨床応用への可能性を探求することを目的とする。

3. 研究の方法

(1)脳動脈瘤形成・破裂モデルの再現性を確認する

(2)新たに効能の異なる市販薬を用いて動脈瘤形成・破裂抑制効果を調べる。ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬エプレレノン、エストロゲン受容体作動薬バセドキシフェンおよび抗血小板薬シロスタゾールの効果を評価する

(3)各薬物による有効性のメカニズムを解析し、治療標的や破裂予知マーカーの探索を行うと同時に、臨床応用への可能性を探求する。

(4)すでにパイロット試験を開始している市販薬エプレレノンによる治療効果の評価を行う。

4. 研究成果

破裂モデルでの薬物効果や臨床での未破裂動脈瘤の効果を実証し順調に進展している。独自に確立した脳動脈瘤破裂モデルを用いて、病態の解明および薬物投与による破裂予防効果を評価し、また、治療標的分子の解明に向けて前臨床試験で検証を行い、論文化した(J Neuroinflammation. 2017)。また高血圧例の未破裂動脈瘤患者に対して降圧薬によるパイロット試験で有効性を認

め、論文にまとめた(J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計10件)

1. Nagahiro S, Tada Y, Kanematsu Y. (1番目、2番目、18番目他15名)

Treatment of Unruptured Cerebral Aneurysms with the Mineralocorticoid Receptor Blocker Eplerenone-Pilot Study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018, ePub ahead of print 査読あり doi:

10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.03.008.

2. Tanaka K, Nagahiro S, (10番目、他14名); PROMISE-TIA study

Investigators. Comparison of Clinical Characteristics among Subtypes of Visual Symptoms in Patients with Transient Ischemic Attack: Analysis of the PROspective Multicenter registry to Identify Subsequent cardiovascular Events after TIA (PROMISE-TIA) Registry. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018

Jun;27(6):1711-1716 査読あり doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.031.

3. Kinouchi T, Tada Y, Nagahiro S. (5番目、10番目他7名) Treatment with the PPAR Agonist Pioglitazone in the Early Post-ischemia Phase

Inhibits Pro-inflammatory Responses and Promotes Neurogenesis Via the Activation of Innate- and Bone Marrow-Derived Stem Cells in Rats. Transl Stroke Res.2018

- Jun;9(3):306-316 査読あり doi:
10.1007/s12975-017-0577-8
4. Okazaki T, Nagahiro S, (8 番目他 7 名). Coloring Technique of Magnetic Resonance Angiography for Superficial Temporal Artery to Middle Cerebral Artery Bypass Surgery. World Neurosurg. 2018 Apr;112:e113-e118. 査読あり doi: 10.1016/j.wneu.2017.12.152
 5. Maekawa H, Tada Y, Yagi K, Miyamoto T, Kitazato KT, Korai M, Satomi J, Hashimoto T, Nagahiro S. (2 番目、9 番目他 6 名) Bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator, reduces cerebral aneurysm rupture in Ovariectomized rats. J Neuroinflammation. 2017 Oct 2;14:197 査読あり doi: 10.1186/s12974-017-0966-7.
 6. Kuwayama K, Nagahiro S. (7 番目、他 5 名) Pulsatile Tinnitus due to an Aberrant Internal Carotid Artery in the Middle Ear:A Case Report]. No Shinkei Geka. 2017;45:321-324. 査読あり doi: 10.11477/mf.1436203502
 7. Miyamoto T, Tada Y, Kanematsu Y, Satomi J, Hashimoto T, Nagahiro S (6 番目、10 番目、13 番目他 9 名) Site-specific elevation of interleukin-1 and matrix metalloproteinase-9 in the Willis circle by hemodynamic changes is associated with rupture in a novel rat cerebral aneurysm model. J Cereb Blood Flow Metab 2017 Aug;37(8):2795-2805 査読あり doi: 10.1177/0271678X16675369.
 8. Sogabe S, Tada Y, Kanematsu Y, Nagahiro S. (3 番目、4 番目、16 番目他 12 名) Intra-arterial high signals on arterial spin labeling perfusion images predict the occluded internal carotid artery segment. Neuroradiology. 2017 Jun;59(6):587-595 査読あり doi: 10.1007/s00234-017-1828-9
 9. Kanematsu Y, Tada Y, Nagahiro S (1 番目、7 番目、11 番目他 8 名) Treatment Outcome of Carotid Artery Stenting Underwent within 14 Days of Stroke Onset - Consideration of Safety and Efficacy of Urgent Carotid Artery Stenting for Neurologically Progressing Patients. Neurol Med Chir (Tokyo) 2017 Jun 15;57(6):278-283 査読あり doi: 10.2176/nmc.oa.2016-0236.
 10. Yamaguchi I, Satomi J, Yamamoto N, Yoshioka S, Tada Y, Yagi K, Kanematsu Y, Nagahiro S. Coexistence of Quasi-moyamoya Disease and POEMS Syndrome in a Patient with Intracranial Hemorrhage: A Case Report and Literature Review. NMC Case Rep J. 2016 Dec 8;4(1):5-9, 査読あり doi: 10.2176/nmccrj.cr.2016-0106
- [学会発表](計 9 件)
1. T. Miyamoto, K.T. Kitazato, H. Maekawa, T. Yamaguchi, K. Shimada, K. Yagi, Y. Tada, Y. Kurashiki, S. Yoshioka, Y. Kanematsu, J. Satomi, S. Nagahiro, Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide enhances the rupture of intracranial aneurysms in rats, 25th European Stroke Conference 2016.4.13-15, Venice, Italy
 2. H. Maekawa, T. Miyamoto, K.T.

- Kitazato, K. Yagi, Y. Tada, K. Shimada, J. Satomi, S. Nagahiro. Early Morphological Changes in Cerebral Arteries of Cerebral Aneurysm Rupture Model Rats International Stroke Conference 2016.2.17-19, Los Angeles, USA
3. S. Yoshioka, Y. Tada, J. Satomi, K. Yagi, K. Naruishi, K. Kuwayama, K. T. Kitazato, T. Miyamoto, Y. Kanematsu, M. Harada, T. Nagata, S. Nagahiro. Impact of Periodontal Disease and - Bacteria on Intracranial Aneurysms International Stroke Conference 2016.2.17-19, Los Angeles, USA
 4. J. Satomi, Y. Tada, Y. Kanematsu, K. Kuwayama, K. Yagi, T. Kinouchi, K. Nakajima, N. Matsushita, T. Miyamoto, T. Yamaguchi, M. Korai, H. Mure, K. T. Kitazato, S. Nagahiro. A Pilot Study of the Mineralocorticoid Receptor Blocker Eplerenone in Hypertensive Patients with Unruptured Cerebral Aneurysms International Stroke Conference 2016.2.17-19, Los Angeles, USA
 5. H. Maekawa, T. Miyamoto, K.T. Kitazato, S. Nagahiro, 3D structure of vasa vasorum in thrombosed rat cerebral aneurysms ABC - WIN Seminar 2016.1.17-22, Paris, France
 6. Korai M, Kitazato KT, Miyamoto T, Shimada K, Yagi K, Tada Y, Kurashiki Y, Kuwayama K, Satomi J, Nagahiro S, Role of hyperhomocysteinemia in the development of intracranial aneurysms. International Stroke Conference, 2015.2.10-12, Nashville, USA
 7. Miyamoto T, David K. Kung, Korai M, Kitazato KT, Shimada K, Yagi K, Tada Y, Kurashiki Y, Kuwayama K, Satomi J, Nagahiro S, Hemodynamic change elicits the formation and rupture of experimental cerebral aneurysms, International Stroke Conference, 2015.2.10-12, Nashville, USA
 8. Kurashiki Y, Kitazato K, Uto Y, Yagi K, Shimada K, Miyamoto T, Sumiyoshi M, Tada Y, Kuwayama K, Satomi J, Nagahiro S. Is the regulation of M1 macrophage activation beneficial in the acute phase of post cerebral ischemia? International Stroke Conference, 2015.2.10-12, Nashville, USA
 9. M. Korai, K. Shimada, H. Furukawa, K. Wada, Y. Wei, Y. Tada, A. Kuwabara, F. Shikata, K.T. Kitazato, S. Nagahiro, T. Hashimoto. Roles of Macrophage PPAR on Intracranial Aneurysmal Rupture International Stroke Conference, 2015.2.10-12, Nashville, USA
6. 研究組織
- (1)研究代表者
永廣 信治 (NAGAIRO, Shinji)
徳島大学・病院・病院長
研究者番号 : 60145315
 - (2)研究分担者
兼松 康久 (KANEMATSU, Yasuhisa)
徳島大学・病院・特任准教授
研究者番号 : 90363142
- 多田 恵曜 (TADA, Yoshiteru)
徳島大学・病院・特任講師
研究者番号 : 30547964