

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17889

研究課題名（和文）植物性エストロゲン摂取による脳動脈瘤の破裂予防効果とメカニズムの検討

研究課題名（英文）Investigation of the Preventive Effects and Mechanisms of Phytoestrogen Intake on Cerebral Aneurysm Rupture

研究代表者

木村 哲朗（Kimura, Tetsuro）

浜松医科大学・医学部・特任研究員

研究者番号：00467250

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：脳動脈瘤モデルを用いて、植物性エストロゲンであるダイゼインの代謝産物であるエクオールが、内因性エストロゲン低値の卵巣摘出雌マウス、循環エストロゲンを有する偽手術雌マウスの脳動脈瘤の形成率と破裂率への影響について検討した。卵巣摘出雌マウスではエクオール投与により脳動脈瘤形成率、破裂率が低下したが、偽手術雌マウスではこの効果は認めなかった。エストロゲン受容体サブタイプ（ER-）特異的ノックアウトマウスを用いて、エストロゲンの保護効果に対するエストロゲン受容体サブタイプ寄与の検証を行った。ER- 特異的雌性ノックアウトマウスへのエクオールまたは偽薬投与において、脳動脈瘤形成と破裂率に差はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

卵巣摘出した雌マウスの脳動脈瘤において、代表的な植物性エストロゲンであるダイゼインの代謝産物エクオールは脳動脈瘤の形成率と破裂率を低下させた。この効果はER- 受容体欠損雌マウスでは認められなかった。卵巣摘出した雌マウスにおけるエクオールの脳動脈瘤形成、破裂の保護作用にはエストロゲン受容体のサブタイプであるER- 受容体の関与が重要であることが示された。植物性エストロゲンの摂取は、エストロゲンが低下した閉経後女性における脳動脈瘤の形成と破裂に対して保護的に作用する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Using a cerebral aneurysm model, we investigated the effects of equol, a metabolite of the phytoestrogen daidzein, on the formation and rupture rates of cerebral aneurysms in ovariectomized female mice with low endogenous estrogen levels and sham-operated female mice with circulating estrogen. In the ovariectomized female mice, equol administration resulted in decreased cerebral aneurysm formation and rupture rates, whereas no such effects were observed in the sham-operated female mice.

Using estrogen receptor subtype (ER-) specific knockout mice, we examined the contribution of estrogen receptor subtypes to the protective effects of estrogen. In ER- specific female knockout mice administered with either equol or a placebo, there were no differences in cerebral aneurysm formation and rupture rates.

研究分野：救急医学

キーワード：脳動脈瘤 植物性エストロゲン 動物モデル エストロゲン受容体

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、画像診断の進歩により未破裂脳動脈瘤の発見が増加している。脳動脈瘤の破裂は社会復帰率が約 3 割という悲惨な結末を招くため、脳動脈瘤の病態解明を推進することは、喫緊の課題である。脳動脈瘤破裂の危険因子の一つとして閉経後女性が知られており、エストロゲンの保護効果が示唆されている。植物性エストロゲンは、組織特異性と共に様々な程度のアゴニスト活性およびアンタゴニスト活性を示す食物由来のエストロゲン様化合物である。食事での植物性エストロゲン摂取は、特に長期的な予防的介入を考慮すると、脳動脈瘤破裂予防の有望かつ実用的な治療アプローチとしての可能性を有する。

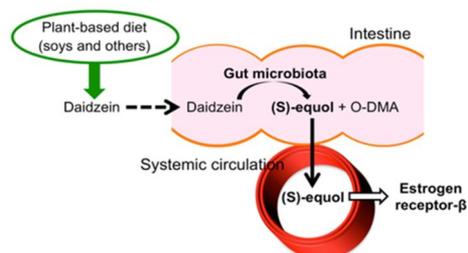
### 2. 研究の目的

本研究では、植物性エストロゲンの脳動脈瘤破裂保護効果およびメカニズムの解明を目的とした。

【目的 1】西洋食で一般的な植物性エストロゲンであるダイゼインは、腸内細菌叢によってエクオールに変換される。エクオールが卵巣摘出（エストロゲン欠乏）雌マウスにおいて脳動脈瘤の破裂を増加させると仮説を立て、これを検証した。

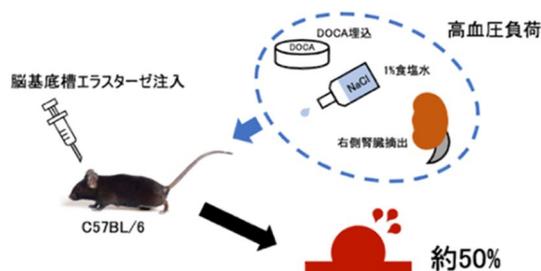
【目的 2】エクオールはエストロゲン受容体サブタイプである ER- $\beta$  を活性化させる（右図）。植物性エストロゲン代謝産物であるエクオールの脳動脈瘤保護効果は、このエストロゲン受容体サブタイプ ER- $\beta$  が寄与すると仮説を立て、これを検証した。

ダイゼインは腸内細菌叢によってエクオールに変換され、エクオールはエストロゲン受容体 $\beta$ を活性化させる

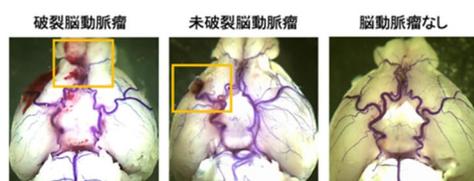


### 3. 研究の方法

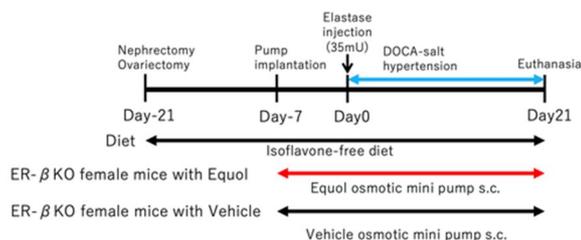
(実験 1) 8 週齢の C57BL/6 雌性マウスの卵巣を摘出し、対照群（生理食塩水）またはエクオール群に割り付けた。実験的高血圧と脳基底槽内への豚膀胱エラスターゼ注入により脳動脈瘤を誘導した。脳動脈瘤誘導後は、神経学的所見を連日観察した。異常を示した個体は安楽死させ、脳動脈瘤の発生と破裂の有無を確認した。卵巣を摘出しない偽手術雌マウスに対しても同様の実験を行なった。



### 代表的な脳血管像



(実験 2) 8 週齢のエストロゲン受容体サブタイプ ER- $\beta$  欠損雌マウスを用いた。実験 1 と同様に卵巣を摘出し、対照群（生理食塩水）またはエクオール群に割り付け、実験的高血圧と脳基底槽内への豚膀胱エラスターゼ注入により脳動脈瘤を誘導した。脳動脈瘤誘導後は、神経学的所見を連日観察した。異常を示した個体は安楽死させ、脳動脈瘤の発生と破裂の有無を確認した。



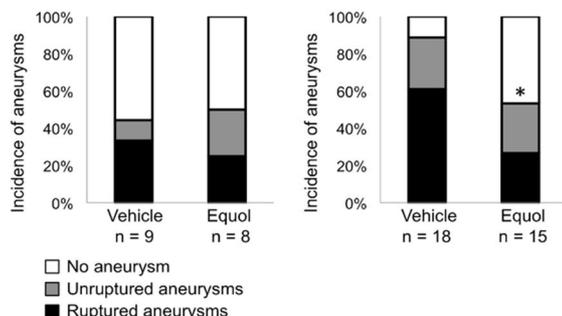
#### 4. 研究成果

(実験 1) 偽卵巣摘出手術を行なった雌マウスでは、エクオール投与によって脳動脈瘤形成率、脳動脈瘤破裂率に影響しなかった。一方、対照群と比べて、卵巣摘出手術を行なった雌マウスではエクオール投与によって脳動脈瘤形成率、脳動脈瘤破裂率は有意に低下した。

(実験1)

#### 脳動脈瘤形成率

A. 偽卵巣摘出手術を行なった雌マウス B. 卵巣摘出手術を行なった雌マウス

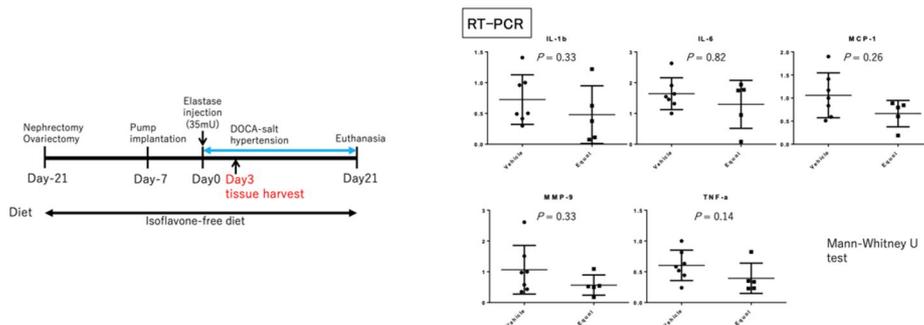
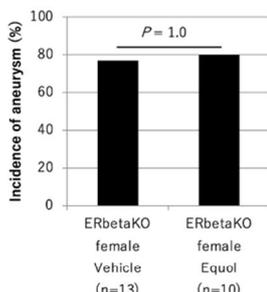
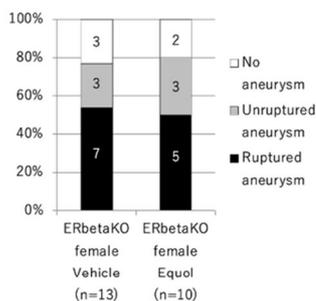


(実験 2) 卵巣摘出を行なったエストロゲン受容体サブタイプ ER- 欠損雌マウスにおいて、対照群と比較してエクオール投与による脳動脈瘤形成率、脳動脈瘤破裂率の影響はなかった。両群において炎症性サイトカイン mRNA 発現に差はなかった

(実験2)

#### 脳動脈瘤形成率

#### 脳動脈瘤破裂率



#### 【研究成果の学術的意義や社会的意義】

卵巣摘出した雌マウスの脳動脈瘤において、代表的な植物性エストロゲンであるダイゼインの代謝産物エクオールは脳動脈瘤の形成率と破裂率を低下させた。この効果は ER- 受容体欠損雌マウスでは認められなかった。卵巣摘出した雌マウスにおけるエクオールの脳動脈瘤形成、破裂の保護作用にはエストロゲン受容体のサブタイプである ER- 受容体の関与が重要であることが示された。

植物性エストロゲンの摂取は、エストロゲンが低下した閉経後女性における脳動脈瘤の形成と破裂に対して保護的に作用する可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kimura Tetsuro, Rahmani Redi, Miyamoto Takeshi, Kamio Yoshinobu, Kudo Daisuke, Sato Hiroki, Ikedo Taichi, Baranoski Jacob F, Uchikawa Hiroki, Ai Jinglu, Lawton Michael T, Hashimoto Tomoki	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Vitamin D deficiency promotes intracranial aneurysm rupture	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0271678X241226750	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------