

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：86202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462159

研究課題名(和文)脳血管障害におけるエストロゲン受容体モジュレーターの有効性と分子機構

研究課題名(英文)Role of selective estrogen receptor modulators on cerebrovascular diseases

研究代表者

桑山 一行 (Kuwayama, Kazuyuki)

独立行政法人国立病院機構四国こどもととなの医療センター(臨床研究部(成育)、臨・臨床研究部・脳神経外科医長)

研究者番号：50614236

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：脳卒中後の予後改善に新たな治療法が切望されている。閉経後の脳梗塞について、estrogen欠乏による、ER α の発現低下と脳損傷の拡大との関係を示した(島田ら2011,木内ら,2012)。閉経後にはER α の発現が低下し、ホルモン補充療法の効果が低減する。近年、ER α の賦活化と脳保護作用の関連性が報告された。Estrogen受容体調整薬(SERM)のER α 賦活化作用と脳動脈瘤破裂抑制の関連を調べた。IL-1 β 低下作用や血管壁崩壊に関わるMMP-9の低下と関連した破裂抑制効果を示し、ER α 賦活と炎症関連分子の制御が新たな治療標的と推察された。

研究成果の概要(英文)：Severe ischemic stroke and subarachnoid hemorrhage due to rupture of cerebral aneurysms are catastrophic and poor prognosis. Hormonal replacement therapy does not necessarily result in the good outcome. Elsewhere we demonstrated the beneficial role of estrogen receptors (ERs) against brain vascular diseases. In this study, we focused on the role of ERs. Since the affinity of estrogen to ER α is 1000 times higher than ER β , ER α acts mainly under its presence. ER α is thought to compensate when ER β is downregulated. We treated with a selective ER modulator (SERM) approved for osteoporosis in the cerebral aneurysm model rats. SERM was protective against cerebral aneurysm rupture; the inhibition of a cytokine, IL-1 β and a vascular degradation molecule, MMP-9 by SERM was attributable to the efficacy. We are planning to identify the risk factors associated with the expression of cytokine and vascular degradation molecules and to clarify the role of SERM against cerebral ischemia.

研究分野：脳血管障害

キーワード：脳血管病 エストロゲン受容体 / エストロゲン受容体調節薬

1. 研究開始当初の背景

脳血管疾患は日本人の死因の第3位となっている。本格的な高齢化社会を迎え、早急に脳卒中の有効な予防や治療対策が切望されている、高齢者では女性も男性同様に発症率が増加し、予後不良となる。しかし、ホルモン補充療法が行われてもその有効性は明らかにされていない。脳血管疾患の基礎研究は国内外とも主に雄性動物を用いて病態解析や薬物の有効性評価が行われている。我々はこれまでに雌性動物を用いてエストロゲン欠乏状態での脳梗塞や脳動脈瘤の基礎研究から病態解析や各種薬物による治療効果を評価し、有効性に寄与する作用メカニズムを報告している (J Neurosurg 2005, Hypertens 2010, 2011, Stroke 2010, 2011, 2012, Hypertension, 2010, 2011, 2012)。特に脳動脈瘤では閉経期の女性に発症率が多いという疫学的調査データに基づき、エストロゲン欠乏状態での脳動脈瘤モデルを独自に開発している。エストロゲン欠乏状態では脳血管や脳組織においてエストロゲン受容体の $ER\alpha$ が減少しているが、 $ER\beta$ や GPR30 は減少していないことを見出している (J Hypertes, 2010, Hypertension, 2011)。エストロゲンと $ER\alpha$ の結合性は $ER\beta$ よりも強いことが報告されており、閉経前にはエストロゲンと $ER\alpha$ の優先的な結合によって血管保護的な作用を示す。一方、卵巣摘出後に時間が経過するにつれ、 $ER\alpha$ の発現は低下するため、エストロゲンによるホルモン補充療法を行っても、有効性は認められない可能性が高い。そこでより $ER\beta$ に特異的なアゴニストあるいはエストロゲン非依存的に $ER\alpha$ の発現を高める薬物を用いて、治療の標的としてこれらが有効であるかを評価し、病態を解析するという着想に至った。これまで

にアングioten II タイプ1受容体拮抗薬の中に $ER\alpha$ の発現を高め、脳梗塞抑制作用を示している (Hypertension, 2011)。また脳動脈瘤の血管壁ではエストロゲン低下と相関する Na^+ 排出ポンプの低下がみられ、その結果、血管壁に Na^+ の貯留が増加することで血管壁のレニン-アンギオテンシン系が活性化され、炎症反応が増強されることを明らかにしている (Hypertension 2012)。

2. 研究の目的

申請者らは脳梗塞や脳動脈瘤の基礎研究における病態解析や各種薬物による治療評価から、エストロゲン欠乏状態ではエストロゲン受容体 $ER\alpha$ の発現が低下するが、他の ER 受容体への影響は少ないことを見出している。エストロゲンと $ER\alpha$ の親和性は $ER\beta$ よりも強く、閉経前にはエストロゲンと $ER\alpha$ の結合によって血管保護的な作用が示されるが、臨床でも閉経期以後には $ER\alpha$ の発現が時間経過とともに低下することが報告されている。従ってホルモン補充療法を行っても、受容体を介さない作用として副作用がみられ、有効性が明らかにされていない。そこで新たに市販された ER 特異的なアゴニストを用いて $ER\beta$ の刺激による脳血管病に対する有効性の有無を評価し、高齢者の脳血管病の治療の標的としての $ER\beta$ の役割を明らかにすることが本研究の目的である。

3. 研究の方法

卵巣摘出した脳梗塞モデル動物および独自で確立した脳動脈瘤モデル動物を用いて $ER\beta$ 刺激がこれらの脳血管障害に有効かどうか明らかにし、臨床応用への可能性を評価する。

脳動脈瘤破裂予防に対する薬物治療の

候補物質の一つとして ER アゴニストによる薬物治療効果进行评估する。またこれらの評価に当たり、新たに MRI 画像での評価を加えて、脳梗塞モデルおよび無症状の未破裂脳動脈瘤の経時変化の検出が可能であるか検討する。

4. 研究成果

脳虚血モデルに対する ER α の役割についてはこれまでに報告しているが、ER β の役割も脳保護的と考えられている。血管保護的な ERs の役割を検討するため、選択的 ER 調節薬であるバゼドキシフェン酢酸塩を用いてまず脳動脈瘤破裂モデルにおける破裂抑制効果进行评估し、良好な結果を得た。部分的に作用機序も明らかにしている。

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 Miyamoto T, Kung DK, Kitazato KT, Yagi K, Shimada K, Tada Y, Korai M, Kurashiki Y, Kinouchi T, Kanematsu Y, Satomi J, Hashimoto T, Nagahiro S. Site-specific elevation of interleukin-1 β 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. 2016 Jan 1 査読あり
DOI : 10.1177/0271678X16675369
- ② Sogabe S, Satomi J, Tada Y, Kanematsu Y, Kuwayama K, Yagi K, Yoshioka S, Mizobuchi Y, Mure H, Yamaguchi I, Abe T, Yamamoto N, Kitazato KT, Kaji R, Harada M, Nagahiro S. Intra-arterial high signals on arterial spin labeling perfusion images predict the occluded internal carotid artery

segment. Neuroradiology. 2017 Apr 10. 査読あり

DOI: 10.1007/s00234-017-1828-9

- ③ Kanematsu Y, Satomi J, Kuwayama K, Yamaguchi I, Yoshioka S, Kinouchi T, Tada Y, Yamamoto N, Matsubara S, Satoh K, Nagahiro S. 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 Apr 6. 査読あり
DOI: 10.2176/nmc.oa.2016-0236
- ④ Sumiyoshi M, Kitazato KT, Yagi K, Miyamoto T, Kurashiki Y, Matsushita N, Kinouchi T, Kuwayama K, Satomi J, Nagahiro S. The accumulation of brain water-free sodium is associated with ischemic damage independent of the blood pressure in female rats. Brain Res. 2015;1616:37-44. 査読あり
DOI:10.1016/j.brainres.2015.04.051
- ⑤ Sumiyoshi M, Satomi J, Kitazato KT, Yagi K, Shimada K, Kurashiki Y, Korai M, Miyamoto T, Suzue R, Kuwayama K, Nagahiro S. PPAR γ -Dependent and -Independent Inhibition of the HMGB1/TLR9 Pathway by Eicosapentaenoic Acid Attenuates Ischemic Brain Damage in Ovariectomized Rats. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24:1187-1195. 査読あり
DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.01.009
- ⑥ Tada Y, Yagi K, Uno M, Matsushita N, Kanematsu Y, Kuwayama K, Shimada K, Nishi K, Hirasawa M, Satomi J, Kitazato KT, Kageji T, Matsuura E, Nagahiro S. Improvement of Plasma Biomarkers after Switching Stroke Patients from Other Angiotensin II Type I Receptor Blockers to Olmesartan. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24:1487-1492. 査読あり

DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.015

- ⑦ Yoshioka S, Kuwayama K, Satomi J, Nagahiro S. Transarterial N-Butyl-2-cyanoacrylate Embolization of an Intraosseous Dural Arteriovenous Fistula Associated With Acute Epidural Hematoma: Technical Case Report. *Neurosurgery*. 2015;11 Suppl 3:E468-471. 査読あり
DOI:10.1227/NEU.0000000000000773
- ⑧ Hara K, Kageji T, Mizobuchi Y, Kitazato KT, Okazaki T, Fujihara T, Nakajima K, Mure H, Kuwayama K, Hara T, Nagahiro S. Blocking of the interaction between Wnt proteins and their co-receptors contributes to the anti-tumor effects of adenovirus-mediated DKK3 in glioblastoma. *Cancer Lett*. 2015;356:496-505.
DOI:10.1016/j.canlet.2014.09.045
- ⑨ Tada Y, Satomi J, Abe T, Kuwayama K, Sogabe S, Fujita K, Yamamoto N, Kaji R, Harada M, Nagahiro S. Intra-arterial signal on arterial spin labeling perfusion MRI to identify the presence of acute middle cerebral artery occlusion. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38:191-196. 査読あり
DOI:10.1159/000365653
- ⑩ Tada Y, Wada K, Shimada K, Makino H, Liang EI, Murakami S, Kudo M, Shikata F, Pena Silva RA, Kitazato KT, Hasan DM, Kanematsu Y, Nagahiro S, Hashimoto T. Estrogen protects against intracranial aneurysm rupture in ovariectomized mice. *Hypertension*. 2014;63:1339-1344. 査読あり
DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03300

[学会発表] (計 3件)

- ① Yoshioka S, Tada Y, Satomi J, Yagi K, Naruishi K, Kuwayama K, Kitazato K, Miyamoto T,

Kanematsu Y, Harada M, Nagata T, Nagahiro S, Impact of Periodontal Disease and Bacteria on Intracranial Aneurysms, International Stroke Conference 2016, 2016. 2. 17-19, Los Angeles, USA

- ② Satomi J, Tada Y, Kanematsu Y, Kuwayama K, Yagi K, Kinouchi T, Nakajima K, Matsushita N, Miyamoto T, Yamaguchi T, Korai M, Mure H, Kitazato K, Nagahiro S, A Pilot Study of the Mineralocorticoid Receptor Blocker Eplerenone in Hypertensive Patients with Unruptured Cerebral Aneurysms, International Stroke Conference 2016, 2016. 2. 17-19, Los Angeles, USA

6. 研究組織

(1) 研究代表者

桑山 一行 (KUWAYAMA, Kazuyuki)
独立行政法人国立病院機構四国こども
とおとなの医療センター・臨床研究
部・脳神経外科医長
研究者番号: 50614236

(2) 研究分担者

里見 淳一郎 (SATOMI, Junichiro)
徳島大学・大学院医師薬学研究部・准
教授
研究者番号: 10304510

(3) 研究分担者

多田 恵曜 (Tada, Yoshiteru)
徳島大学・大学院医師薬学研究部・講師
研究者番号: 30547964

(4) 研究分担者

永廣 信治 (Nagahiro, Shinji)

徳島大学・大学院医師薬学研究部・教授

研究者番号： 60145315