HamaMed-Repository

浜松医科大学学術機関リポジトリ

浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Pharmacological stabilization of intracranial aneurysms in mice, a feasibility study

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-09-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 牧野, 洋 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003427

博士(医学)　　牧野　洋

論文題目

Pharmacological stabilization of intracranial aneurysms in mice, a feasibility study

(マウスにおける脳動脈瘤の薬理学的安定化、実現可能性の検討)

論文の内容の要旨

[はじめに]

脳画像診断学の進歩に伴い、未破裂脳動脈瘤の診断件数は増加の一途を辿っている。未破裂脳動脈瘤に対し、破裂予防法としてクリッピング術やコイル塞栓術が行われてきたが、より非侵襲的な、薬物による脳動脈瘤の破裂予防法の開発が待たれている。しかし、未だ薬物による有効な脳動脈瘤破裂予防法が確立されていない理由の一つに、脳動脈瘤の有用な動物モデルが確立されていない事があげられる。我々は、以前から脳動脈瘤の基本的特徴を有するマウス脳動脈瘤モデルを開発してきた。そのモデルでは、簡便な神経学的検査を行う事で、脳動脈瘤破裂に伴う神経学的症状の出現を容易に診断する事が可能である。我々は今回このモデルを用い、抗炎症作用と、弱い非特異的マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)抑制作用を持つテトラサイクリン誘導体と、MMP2及びMM9の選択的阻害薬であるSB-3CT が、脳動脈瘤を薬理学的に安定化させ、破裂を予防することが可能であるか否かを検討した。

[方法]

1.マウス脳動脈瘤モデル:片腎を摘出したマウスの皮下にDeoxycorticosterone (DOCA)を投与し、1%食塩水を飲料水として与えることで高血圧を発症させると共に、脳底部の脳脊髄液中へ豚膵臓由来エラスターゼを一回注入する事により作成した。脳動脈瘤の破裂は神経学的異常所見により診断し、剖検により、脳動脈瘤破裂に伴うくも膜下出血を確認することで確定診断とした。無症状のマウスも脳動脈瘤作成開始後28日に剖検した。摘出されたサンプルを用い組織学的検索を行った。

2. 薬物治療:脳動脈瘤作成開始後6日目から3週間にわたり、テトラサイクリン誘導体であるミノサイクリン(45mg/kg/day 腹腔内投与)、ドキシサイクリン(40mg/kg/day 経口投与)、及び SB-3CT (50mg/kg/day 腹腔内投与)の投与を行い、脳動脈瘤の薬理学的安定化を図った。対照群では、それぞれの薬剤に使用した基材を同様に投与した。

[結果]

1. マウス脳動脈瘤モデルの特徴:本モデルの特徴を検証するために行った先行実験;8匹のマウスで脳動脈瘤作成開始後28日までの経過を観察したところ、作成開始後7〜11日目に4匹のマウス(50%)で神経学的異常所見を示し、剖検の結果全例に脳動脈瘤破裂に伴うくも膜下出血を認めた。28日まで神経学的異常所見を示さなかったマウス4匹を剖検したところ、1匹(12.5%)に未破裂動脈瘤が存在した。次に8匹のマウスを脳動脈瘤作成から7日目に剖検した。5匹(63%)のマウスに未破裂動脈瘤が存在した。両群の脳動脈瘤発生率はほぼ同等であり、6日目から28日目の期間が、脳動脈瘤の発生頻度に影響を与えずに破裂を抑える薬物投与期間として適当であることが示された。

2. 薬物治療:ミノサイクリン及びドキシサイクリンの投与は、脳動脈瘤の発生率に影響を与えなか

ったが、破裂率を有意に低下させた（ミノサイクリン vs. ミノサイクリン対照群：24％ vs. 73％、ドキシサイクリン vs. ドキシサイクリン対照群：35％ vs. 80％、 $p<0.05$）。SB-3CT の投与は脳動脈瘤の破裂率に影響を及ぼさなかった（SB-3CT vs. SB-3CT対照群：55% vs. 63%、 $p=0.53$）。

［考察］

本研究では、脳動脈瘤の薬理学的安定化が実現可能であり、抗炎症作用と非特異的で弱いMMP抑制作用を持つミノサイクリン及びドキシサイクリンが脳動脈瘤の破裂を抑制する事を示した。しかし、強力なMMP2及び9の選択的阻害薬であるSB-3CTは脳動脈瘤の破裂を抑制しなかった。テトラサイクリン誘導体は抗アポトーシス作用と非特異的プロテアーゼ抑制作用を介した抗炎症作用を持つ事が報告されており、その両者が脳動脈瘤破裂予防に寄与したと考えられる。抗炎症作用性物質であるアスピリンがヒトの脳動脈瘤破裂リスクを低下させる事は、最近の臨床研究でも明らかになってきている。

テトラサイクリン誘導体のMMP抑制作用は非特異的で弱いが、SB-3CTは選択的な強いMMP2及び9阻害剤である事から、脳動脈瘤の破裂に2,9以外のMMPが関与している可能性を示唆している。

他の動物モデルを用いた研究では、脳動脈瘤の発生にはMMPが関与する事が報告されているが、破裂にはMMPが関与していない可能性がある。脳動脈瘤の発生、成長と破裂には一連の同じメカニズムが関与するのではなく、別のメカニズムが存在するのかもしれない。

［結論］

マウス脳動脈瘤モデルにおいて、薬理学的安定化による脳動脈瘤の破裂予防が可能である事が明らかになった。

テトラサイクリン誘導体は脳動脈瘤の破裂予防に有用な可能性がある。