



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

論文審査の結果の要旨

くも膜下出血の多くは脳動脈瘤の破裂により起こる。くも膜下出血は極めて死亡率が高いことが知られており、近年では未破裂のうちに脳動脈瘤を診断し治療することが推奨されている。破裂予防としては柄部クリッピング術やコイル塞栓術が選択されるが、手術手技は決して容易でなく合併症も起こりうるため、薬剤投与など保存的な破裂予防法の確立が待たれる。申請者たちは正常マウスにおいて豚睪臓由来エラスターゼの脳脊髄液内投与と片腎摘出および食塩負荷と deoxycorticosterone 投与による高血圧の誘導により、約一週間で高率に脳動脈瘤を形成させるモデルを開発した。このモデルを用い、テトラサイクリン誘導体(ミノサイクリン 45mg/kg/day、ドキシサイクリン 40mg/kg/day) および選択的かつ強力な MMP2, および MMP9 阻害剤 (SB-3CT 50mg/kg/day) の投与による動脈瘤破裂予防効果につき検討した。

モデルの検証実験では作成開始より 28 日までに 63% のマウスに脳動脈瘤が形成され、そのうち 80% のマウスにくも膜下出血を認めた。テトラサイクリン誘導体投与では脳動脈瘤の形成率には変化を及ぼさず、破裂率は有意に低下したが、SB-3CT 投与では破裂率は低下しなかった。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、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が脳動脈瘤破裂予防に寄与したと考えられた。

審査委員会はまず申請者らが開発した理想的な脳動脈瘤自然発生動物モデルを高く評価した。本モデルを用いることにより、今後さまざまな破裂メカニズムやその予防法などの研究が展開できる。また抗炎症作用性物質による破裂の抑制効果は、新しい治療法の開発への重要な情報となると考えられる。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	難波 宏樹
	副査	佐藤 康二
		副査 海野 直樹