

論文内容要旨

題目 Bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator, reduces cerebral aneurysm rupture in ovariectomized rats

(選択的エストロゲン受容体モジュレーターのバゼドキシフェンは卵巣摘除ラットにおいて脳動脈瘤破裂を抑制する)

著者 Hidetsugu Maekawa, Yoshiteru Tada, Kenji Yagi, Takeshi Miyamoto, Keiko T Kitazato, Masaaki Korai, Junichiro Satomi, Tomoki Hashimoto, and Shinji Nagahiro

平成 29 年 10 月 2 日オンライン発行 Journal of Neuroinflammation に発表済

内容要旨

背景：エストロゲン欠乏は閉経後女性におけるくも膜下出血の頻度増加の原因と考えられている。しかし、閉経後女性に対するエストロゲン補充療法は、全身性に作用するため副作用が問題となっている。選択的エストロゲン受容体モジュレーターの1つであるバゼドキシフェンは閉経後の女性に多い骨粗鬆症の治療薬として臨床応用されているが、エストロゲン受容体への作用が組織選択的であるため副作用が少ない。申請者らは、閉経を模倣した卵巣摘除ラットを用いて、脳動脈瘤の基礎研究を行い、脳動脈瘤の薬物療法の可能性を示している。さらに近年、脳動脈瘤破裂ラットモデルを新たに開発した。本研究では脳動脈瘤破裂モデルに対するバゼドキシフェンの薬物治療効果について検討した。

方法：10週齢の雌性 Sprague-Dawley ラットにおいて、頸動脈結紮による血行力学的ストレスを負荷し、卵巣摘除によるエストロゲン欠乏状態および腎動脈結紮・高塩分食による高血圧を誘導した脳動脈瘤破裂モデル作製した。モデルラットを①バゼドキシフェン 0.3mg/kg/日投与群、②バゼドキシフェン 1mg/kg/日投与群、および③溶媒対照群（アラビアゴム溶液）の3群に無作為に割り付けた。さらに④卵巣摘出は行わず、高血圧および血行力学的ストレスを誘導し、溶媒を投与した卵巣無処置群を用いた。高血圧誘導12週間後まで、全群を連日観察し、脳動脈瘤破裂の発生頻度を比較した。さらにバゼドキシフェンの血管保護作用とそのメカニズムを解析した。

結果：脳動脈瘤破裂モデルにおける溶媒対照群の脳動脈瘤破裂頻度は52%であった。一方、バゼドキシフェン投与0.3mg/kg/日で11%、1mg/kg/日で17%と

様式(8)

溶媒対照群に較べて、有意な破裂発生頻度の低下がみられた。用量依存性はないが、卵巣無処置対照群（17%）と同程度の破裂発生の低下を認めた。骨粗鬆症に対しても有効性に用量依存性はないことが報告されている。

脳動脈瘤ラットの脳血管壁ではエストロゲン受容体 α 、 β の mRNA レベルの低下がみられる一方、インターロイキン 1β （IL- 1β ）および matrix metalloproteinase-9（MMP-9）mRNA レベルが増加していたが、tissue inhibitor of metalloproteinase-2（TIMP-2）mRNA レベルは低下しており、血管壁の炎症や損傷が生じていると考えられた。バゼドキシフェン投与群では、エストロゲン受容体 α 、 β の mRNA レベルおよび蛋白発現が回復し、IL- 1β と MMP-9 の mRNA レベルの減少がみられた。しかし子宮重量への影響は見られなかった。

以上の結果から、エストロゲン欠乏状態の脳動脈瘤モデルラットにおいて、バゼドキシフェン投与は、組織特異的にエストロゲン受容体の発現を改善し、炎症などによる脳血管損傷の抑制作用を示すと考えられた。

結論：バゼドキシフェンはエストロゲン欠乏状態の脳動脈瘤破裂モデルラットにおいて、脳動脈瘤破裂発生頻度を低下させ、血管保護的に働くことを初めて実証した。今後同様の効果をヒトでも検証する必要がある。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1359 号	氏名	前川 秀継
審査委員	主査 佐田 政隆 副査 西良 浩一 副査 片桐 豊雅		

題目 Bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator, reduces cerebral aneurysm rupture in ovariectomized rats
(選択的エストロゲン受容体モジュレーターのバゼドキシフェンは卵巣摘除ラットにおいて脳動脈瘤破裂を抑制する)

著者 Hidetsugu Maekawa, Yoshiteru Tada, Kenji Yagi, Takeshi Miyamoto, Keiko T. Kitazato, Masaaki Korai, Junichiro Satomi, Tomoki Hashimoto, Shinji Nagahiro

平成 29 年 10 月 2 日発行 Journal of Neuroinflammation

第 14 巻 197 ページに発表済

(主任教授 高木 康志)

要旨 脳動脈瘤に対して手術による破裂予防措置が講じられているが、新たな予防措置として薬物療法が切望されている。閉経後女性におけるくも膜下出血の発生頻度の増加はエストロゲン欠乏が原因と考えられていることから、申請者らは、エストロゲン欠乏状態を模倣した脳動脈瘤破裂モデルラットを新たに開発した。エストロゲン補充療法は全身性副作用の問題があるため、本研究では、骨粗鬆症の治療薬として臨床応用されている選択的エストロゲン受容体モジュレーターであるバゼドキシフェンに着目し、破裂モデルラットにおける破裂抑制効果を検討した。

10 週齢の雌性 Sprague-Dawley ラットにおいて、頸動脈結紮による血行動態変化を誘導、卵巣摘除によるエストロゲン欠乏状態および腎動脈結紮・高塩分食による高血圧を誘導することで脳動脈瘤破裂モデルを作製した。

モデルラットをバゼドキシフェン 0.3mg/kg/日あるいは、1mg/kg/日投与群、および溶媒対照群の 3 群に無作為に割り付けた。さらに高血圧および血行力学的ストレスを誘導したのみの卵巣無処置群を用い、4 群で比較した。高血圧誘導後、12 週間の観察を行い、脳動脈瘤破裂抑制効果とそのメカニズムを解析した。

得られた結果は以下の如くである。

1. 脳動脈瘤破裂頻度は溶媒対照群における 52%に比べて、バゼドキシフェン 0.3mg/kg 群では 11%、1mg/kg 群では 17%であり、卵巣無処置群の 17%と同程度の破裂発生頻度の低下がみられた。
2. 脳動脈瘤ラットの脳血管壁ではエストロゲン受容体 α 、 β の mRNA および蛋白発現の低下がみられた。一方、インターロイキン 1 β および matrix metalloproteinase-9 mRNA 発現が増加していたが、tissue inhibitor of metalloproteinase-2 mRNA 発現は低下しており、血管壁の炎症や損傷が生じていると考えられた。バゼドキシフェン投与群では、これらの改善が認められたが、子宮重量への影響はなく、組織特異的な作用と考えられた。

以上から、バゼドキシフェンは組織特異的にエストロゲン受容体の発現を改善し、炎症などによる脳血管損傷を抑制し、動脈瘤破裂予防効果を示す可能性が考えられた。本研究はヒトに類似した破裂脳動脈瘤モデル動物において、薬剤による破裂予防効果とその作用機序を初めて明らかにしており、臨床応用の可能性が大きく、学位授与に値すると判定した。