

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19929

研究課題名(和文)大動脈二尖弁における、上行大動脈拡大に係る分子生物学的メカニズムの解明

研究課題名(英文)Evaluation of molecular biological mechanisms in human ascending aorta with bicuspid aortic valve

研究代表者

平田 雄一郎(Hirata, Yuichiro)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：50750171

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)：大動脈二尖弁は上行大動脈の拡大による胸部大動脈解離・破裂をきたす可能性が指摘されている。しかし、その機序は明らかにされていない。

我々は、大動脈二尖弁におけるヒト上行大動脈を用いてトランスクリプトーム解析を行い、RTK系の変動を認めた。RTK系の中、主な調節タンパク質となるAktに着目した。大動脈二尖弁症例において、上行大動脈中膜に、通常大動脈弁症例と比べ有意差をもって活性化型Aktが多く染色された。大動脈二尖弁症例において上行大動脈壁細胞、特に中膜外側において細胞周期の変化が起きている可能性が示唆された。RTK系に介入することで、大動脈二尖弁症例における上行大動脈拡大を抑制できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：It is pointed out that the aortic bicuspid valve may cause dissection and rupture of the thoracic aorta due to expansion of the ascending aorta. However, its mechanism has not been clarified.

We performed transcriptome analysis using the human ascending aorta with the aortic bicuspid valve, and found the variation of the RTK system. We focused on Akt which is the main regulatory protein among RTK system. In the aortic bicuspid valve case, ascending aortic media were stained with activated Akt with significant difference as compared with tricuspid aortic valve cases. It was suggested that the aortic bicuspid valve case may cause changes in the cell cycle in the ascending aortic parietal cells, especially the lateral media.

By intervention in the RTK system, there is a possibility of suppressing the ascending aorta expansion in aortic bicuspid valve cases.

研究分野：大動脈瘤

キーワード：大動脈二尖弁 上行大動脈 動脈瘤 トランスクリプトーム解析 RTK系 Akt

1．研究開始当初の背景

大動脈二尖弁症例における、上行大動脈拡大に係る組織学的メカニズムを解明する。大動脈二尖弁は大動脈弁疾患のみならず、上行大動脈の拡大による胸部大動脈解離・破裂をもきたす可能性が指摘されている。しかし、その長期的な予後は未だ議論の分かれるところである。拡大のメカニズムとして、異常血行動態によるものと、組織的脆弱性によるものが指摘されているが、一定の支持を得るには至っていない。

2．研究の目的

大動脈二尖弁症例における上行大動脈拡大の分子生物学的解析を行うこととした。

3．研究の方法

我々は、大動脈二尖弁症例におけるヒト上行大動脈を用いてトランスクリプトーム解析を行う。変動しているタンパク質を同定し、組織切片上での同タンパク質の発現の多寡、局在を調査する。

4．研究成果

大動脈二尖弁群と通常大動脈弁群では体格や大動脈弁狭窄症の重症度に差は認めないも、高血圧症の保有率、大動脈基部を含めた大動脈径に有意差を認めた (Table 1)。大動脈二尖弁症例におけるヒト上行大動脈を用いてトランスクリプトーム解析を行い、RTK 系の変動を認めた (Table 2, Fig 1)。RTK 系の内、主な調節タンパク質となる Akt に着目し、組織中での発現の変動を通常大動脈弁症例の組織と比較して調査した。ヒト上行大動脈において活性型 Akt (p-Akt) を染色したところ、大動脈二尖弁症例において、上行大動脈中膜に、通常大動脈弁症例と比べ有意差をもって多く染色された (Fig 2)。大動脈中膜を厚さで 3 区画に分類 (中膜内側、中膜中側、中膜外側) に区分し検討するに、各層間での有意差は認められなかったが、中膜外側でより p-Akt が発現している傾向にあった (Fig 3)。Akt は細胞の分化・増殖に強く関与しているタンパク質である。このことから、大動脈二尖弁症例においては上行大動脈壁細胞、特に中膜外側において細胞周期の変化が起きている可能性が示唆された。RTK 系に介入することで、大動脈二尖弁症例における上行大動脈拡大を抑制できる可能性もある。以上の論旨を論文投稿中である。

Item	BAV (n=9)	TAV (n=13)	p-value
Age	75.78 ± 7.68	79.2 ± 5.57	0.170
Sex			
Male	5 (55.6%)	4 (30.8%)	
Female	4 (44.4%)	9 (69.2%)	0.256
Height (cm)	155.04 ± 7.99	147.57 ± 11.75	0.166
Weight (kg)	48.47 ± 11.31	50.15 ± 19.47	0.894
BSA (m ²)	1.44 ± 0.18	1.39 ± 0.30	0.547
Echographic parameters			
AVA (cm ²)	0.57 ± 0.33	0.59 ± 0.21	0.841
AVA/BSA (cm ² /m ²)	0.40 ± 0.23	0.42 ± 0.11	0.841
Sinus of Valsalva (mm)	39.11 ± 9.49	30.23 ± 3.76	0.00117
Sinotubular junction (mm)	33.13 ± 12.03	23.54 ± 3.29	0.00283
Ascending aorta (mm)	43.56 ± 9.96	33.00 ± 4.11	0.00136
Ascending aorta/BSA (mm/m ²)	30.53 ± 8.82	23.95 ± 3.49	0.0299
Preoperative complications			
Hypertension	5 (55.6%)	13 (100.0%)	0.0125
Diabetes mellitus	5 (55.6%)	3 (23.1%)	0.256
Smoking	4 (44.4%)	4 (30.8%)	0.522
Medications			
ACE-I and/or ARB	3 (33.3%)	8 (61.5%)	0.204
β blocker	0 (0.0%)	3 (23.1%)	0.130
Calcium channel blocker	1 (11.1%)	9 (69.2%)	0.00854
Statins	2 (22.2%)	7 (53.8%)	0.147

Table 1

Annotation Cluster 1
Enrichment Score: 2.9278006644191006
Term
GO:0031226-intrinsic to plasma membrane
GO:0005887-integral to plasma membrane
GO:0044459-plasma membrane part
GO:0005886-plasma membrane
Annotation Cluster 2
Enrichment Score: 2.689251769161405
Term
GO:0007169-transmembrane receptor protein tyrosine kinase signaling pathway
GO:0004714-transmembrane receptor protein tyrosine kinase activity
GO:0007167-enzyme linked receptor protein signaling pathway

Table 2

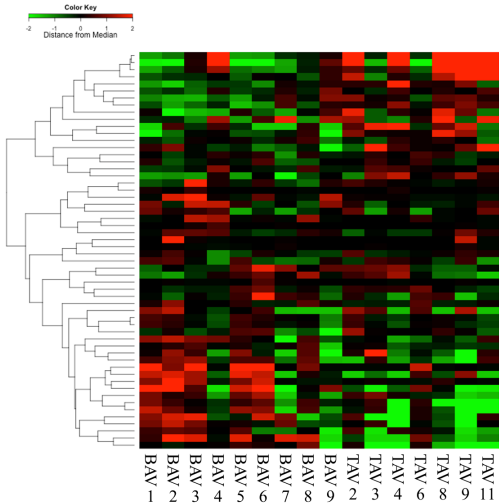


Fig 1.a

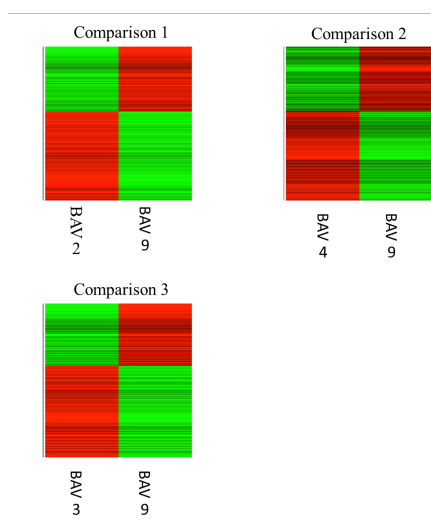


Fig 1.b

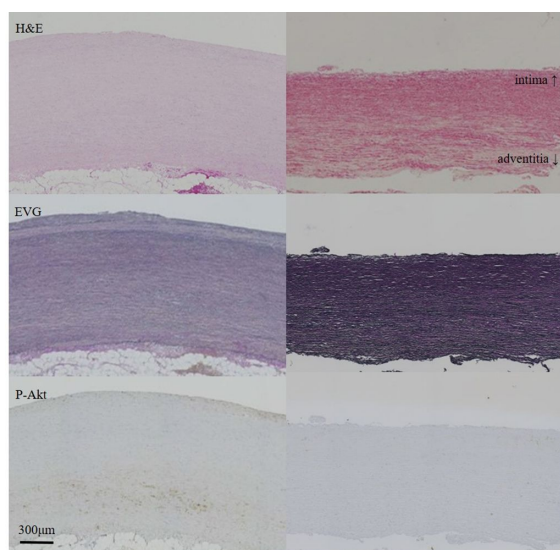


Fig 2

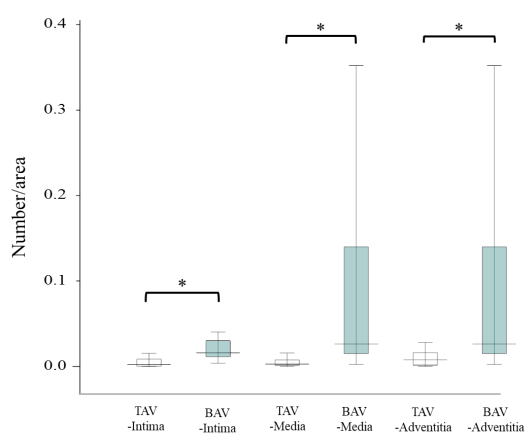


Fig 3.a

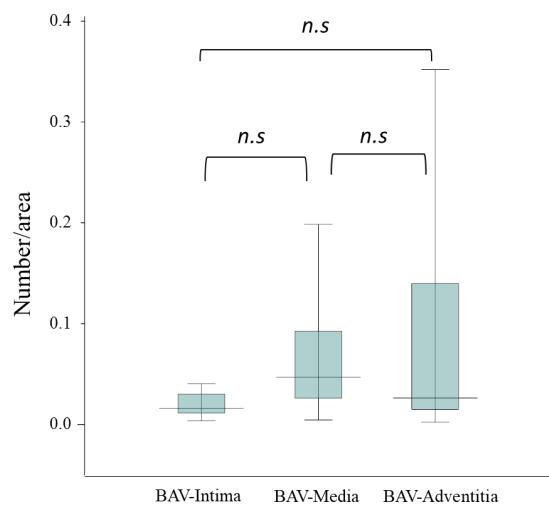


Fig 3.b

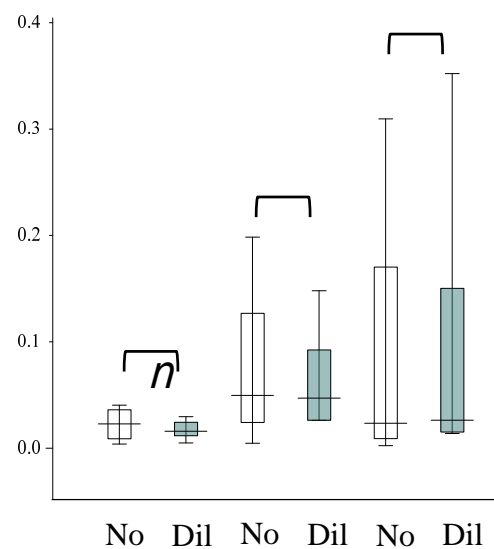


Fig 3.c

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 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平田雄一郎 (Hirata Yuichiro)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：50750171

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()