

令和 5 年 6 月 18 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K10767

研究課題名(和文) 血管平滑筋細胞におけるTGF とPKC による動脈瘤発生メカニズムの解明

研究課題名(英文) Mechanism of the aneurysms generating by TGFb and PCKd in the vascular smooth muscle cell

研究代表者

神谷 健太郎 (Kamiya, Kentaro)

東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：00377558

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)：突然死となる大動脈瘤の発生メカニズムにおいて、大動脈壁を構成する血管平滑筋細胞内でのシグナル伝達物質、TGF とPKC が、疾患形成治癒に関与している可能性について検討を試みた。低侵襲治療であるステントグラフト治療が、血管壁への血圧等による炎症回避や組織再構築促進により動脈瘤のリモデリングや縮小することが示されている。その機序にTGF とPKC が関与する可能性を試みた。しかし、2019年よりコロナの世界的なパンデミック拡大により、実質的な活動が後半3-4年間、全てにおいて困難な状態となり、解明には至らなかった。今後も動脈瘤形成・治療過程のメカニズムの解明が予後改善に貢献すると考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人生100歳と言われている超長寿社会において、今後増加すると考えられる循環器疾患、特に動脈硬化などにより引き起こされる大動脈壁変性からの大動脈瘤は、突然死になる致命的な疾患である。その発生メカニズム解明は、低侵襲治療含めた大動脈瘤治療をより推進させる根拠となる。さらに、その発生機序が明確になれば、よりピンポイントで予防することが可能となり、現在外科的手術以外に治療はない大動脈瘤に、薬物治療の可能性を秘めていると考えている。

研究成果の概要(英文)：In the generating mechanism of the aortic aneurysm which became the sudden death, I tried the examination about the possibility that signal transmission material in the vascular smooth muscle cell which constituted an aortic wall, TGF and PKC participated in disease formation healing. The stent graft treatment that is minimally invasive treatment was shown remodeling of aneurysms and to reduce by inflammatory evasion and organization rebuilding promotion by the blood pressure to a vascular wall. I tried the possibility that TGF and PKC participated in the mechanism. However, the substantial activity was in a difficult condition in all by the global pandemic expansion of the corona in the latter half for 3-4 years from 2019 and did not reach the elucidation. It will be thought that the elucidation of the mechanism of the aneurysms formation and the treatment process contributes to convalescence improvement in the future.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：動脈瘤 TGFb PKCd 低侵襲治療 ステントグラフト

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

動脈瘤とは、体内で血液が通る動脈が瘤(こぶ)のように拡張して、破裂する致死的な疾患である。突然死となる大動脈瘤の発生メカニズムについては、加齢による動脈硬化性病変が主な原因とされているが、その詳細は分かっていない。

血管平滑筋細胞(vascular smooth muscle cell:VSMC)は動脈壁の構成細胞の一つである。動脈において壁自体を支え、また周囲の細胞外マトリックス(Extracellular Matrix:ECM)産生も担っている重要な細胞である。動脈硬化などによる動脈壁へのストレスや障害により、VSMCの異常増殖やapoptosis,ECM(collagen等)の破壊,MMPs(Matrix metalloproteinases)による動脈壁の脆弱化を招き、動脈瘤発生へと導くとされている。

TGF (transforming growth factor beta)は、多くの細胞種に対して増殖抑制、細胞分化やアポトーシスの誘導などに関与することが知られており、他の増殖因子と同様に、細胞分化・遊走・接着にも関与し、個体発生や組織再構築、創傷治癒、炎症・免疫などの幅広い領域において重要な役割を果たしていると考えられている。特に、TGF 受容体異常や弾性繊維の構成要素であるフィブリリン 1 の合成欠損が原因の一つと考えられているマルファン症候群などの大動脈瘤症候群も指摘されている。

PKC (protein kinas C delta)は、細胞内のタンパク質をリン酸化、脱リン酸化する反応を繰り返し、タンパク質の酵素活性により、細胞内における様々なシグナル伝達や代謝の調節因子として機能している酵素の一つである。TGF 受容体のセリン/スレオニンキナーゼにも作用している。またECM(extra cellular matrix)であるコラーゲン発現をコントロールしていると考えられている。

大動脈壁を構成する血管平滑筋細胞内でのシグナル伝達物質、TGF と PKC が、大動脈疾患形成・治癒に関与している可能性があるかと推測されていた。また、低侵襲治療であるステントグラフト治療が、血管壁への血圧等による炎症回避や組織再構築促進により動脈瘤のリモデリングや縮小することが臨床で示されており、その機序に TGF と PKC が関与する可能性があるかと推測された。

2. 研究の目的

突然死の原因になる大動脈瘤の発生メカニズムの解明である。

臨床的には外科的治療法が確立されているが、その成因は不明な点が多く、発生機序を明確にすれば薬物治療を含めた予防も可能でないかと考える。

3. 研究の方法

研究方法は、主に2方法を予定していた。

動脈瘤患者自身から、実際のサンプルで標的物質である TGF と PKC の抽出や定性や定量、手術標本を用いた標的物質の抽出とその患者の治療データとの関係の検討する。現在動脈瘤治療は、開胸開腹による直接的に病変を切除する人工血管置換術、もしくは、低侵襲治療である血管内治療、ステントグラフト内挿術が実施されている。治療による変化がある可能性がある。

in vitroにおいて血管平滑筋細胞を用いた、TGF と PKC の発現と定量解析である。血管平滑筋細胞の増殖、遊走、各物質の発現の有無を、ELISA、modified boyden chamber、WesternBlot等を用いて解明する。動脈瘤動物モデルでの TGF と PKC の動脈瘤抑制モデルの確立。

4. 研究成果

まずはこれまでの当院での大動脈瘤の治療の成績を後ろ向きに検討した。

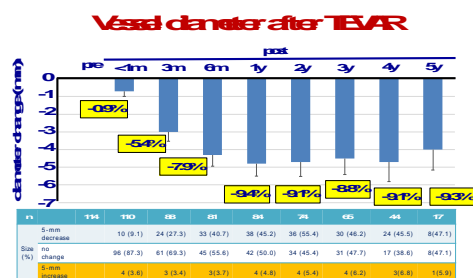
2014年から2019年までの当院での胸部大動脈瘤を治療した患者の38.9%が胸部ステントグラフト内挿術で治療された。そのうち66.3%(114例)が同一機種により治療されており、その成績を検討した。平均年齢71.6歳(M:F 89:25)、画像解析により術前平均大動脈瘤径は52.1mmであった。胸部ステントグラフト治療後は、約95%の症例で術前の動脈瘤径より変化なしもしくは5mm

以上の縮小を示しており、術後1年で平均9.4%の瘤縮小率を認めた。これにより突然死は回避されており、この傾向は術後5年経過して平均9.3%の瘤縮小率で維持されている。

長期に経過した症例では、ほぼ自己血管のようになり、周囲組織も様々なサイトカインなどにより炎症が弾き起こり、リモデリングして大動脈として維持されていると推測される。この過程で、TGFやPKCが関与していると推測していた。

しかし、2019年ごろよりコロナの世界的なパンデミック拡大により、実質的な活動が後半3~4年間、全てにおいて困難な状態となった。研究者自身も、初期のコロナ治療活動の最善に立ち、日常医療活動や研究活動が全くできない状態になった。日本国内も様々な社会活動が停止、医学会的にも相互交流や学会活動も停止することが多々あった。研究延長申請を行ったが、完全に元通りの日常研究ができる状態にはならず、希望するような研究等は実施できなかった。

今後メカニズムの解明に努めていく予定である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Fujiyoshi Toshiki, Matsumoto Ryumon, Kamiya Kentaro, Ogino Hitoshi	4. 巻 51
2. 論文標題 Inter-operative determination of the aortic root and cusp geometry associated with the aortic regurgitation grade	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 384 ~ 390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-020-02100-9	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishibe Toshiya, Iwahashi Toru, Kamiya Kentaro, Takahashi Satoshi, Kawago Koji, Maruno Keita, Fujiyoshi Toshiki, Iwahori Akinari, Suzuki Shun, Koizumi Nobusato, Koizumi Jun, Ogino Hitoshi	4. 巻 38
2. 論文標題 Four-year experience with the Endurant stent-graft for abdominal aortic and common iliac artery aneurysms in 50 consecutive Japanese patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Angiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.23736/S0392-9590.19.04023-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nishibe Toshiya, Iwahashi Toru, Kamiya Kentaro, Kano Masaki, Maruno Keita, Fujiyoshi Toshiki, Iwahori Akinari, Suzuki Shun, Kawago Koji, Takahashi Satoshi, Ogino Hitoshi, Koizumi Jun, Dardik Alan	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical and Morphological Outcomes in Endovascular Aortic Repair of Abdominal Aortic Aneurysm Using GORE C3 EXCLUDER: Comparison between Patients Treated within and Outside Instructions for Use	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Vascular Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.avsg.2018.12.090	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 神谷健太郎, 前川洪毅, 入方祐樹, 中野優, 加納正樹, 鈴木隼, 岩堀晃也、藤吉俊毅, 高橋聡, 島原佑介, 岩橋徹, 福田尚司, 西部俊哉, 荻野均
2. 発表標題 胸腹部大動脈瘤に対する外科治療成績 Outcome of open surgical repairs for thoracoabdominal aortic aneurysm
3. 学会等名 第74回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神谷健太郎, 前川洪毅, 入方祐樹, 中野優, 加納正樹, 鈴木隼, 岩堀晃也、藤吉俊毅, 高橋聡, 島原佑介, 岩橋徹, 福田尚司, 西部俊哉, 池田徳彦, 荻野均
2. 発表標題 頸動脈起始部まで浸潤した浸潤型胸腺腫に対して全弓部大動脈置換術による合併切除を施行した一例
3. 学会等名 第83回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神谷健太郎, 松本龍門, 加納正樹, 鈴木隼, 丸野恵大, 岩堀晃也、河合幸史、高橋聡, 岩橋徹, 福田尚司, 西部俊哉, 荻野均
2. 発表標題 非解離性胸部大動脈瘤に対するOpen Stent Graftを用いた弓部全置換術の功罪 Advantages and disadvantages of total arch replacement with open stent graft for non-dissecting thoracic aortic aneurysm
3. 学会等名 日本心臓血管外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷健太郎, 松本龍門, 加納正樹, 鈴木隼, 丸野恵大, 岩堀晃也、河合幸史、高橋聡, 岩橋徹, 福田尚司, 西部俊哉, 荻野均
2. 発表標題 大動脈食道瘻の現状での治療と次世代のための調査研究 Real Treatment and Research for The Future in Aorto-Esophageal Fistula
3. 学会等名 日本外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷健太郎, 西部俊哉, 岩橋徹, 松本龍門, 加納正樹, 鈴木隼, 丸野恵大, 岩堀晃也, 河合幸史, 高橋聡, 福田尚司, 荻野均
2. 発表標題 Conformable TAGの早期中期治療成績-術後瘤径変化と追加治療について- Early and Mid-term Results of TEVAR with Conformable TAG device
3. 学会等名 日本血管外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷健太郎, 西部俊哉, 松本龍門, 加納正樹, 鈴木隼, 丸野恵大, 河合幸史, 高橋聡, 岩橋徹, 福田尚司, 荻野均
2. 発表標題 予後不良なCancerVTE患者への抗凝固療法 The Anticoagulant Therapy for VTE Patients with Malignancy
3. 学会等名 日本静脈学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷健太郎, 西部俊哉, 岩橋徹, 松本龍門, 加納正樹, 鈴木隼, 丸野恵大, 岩堀晃也, 高橋聡, 福田尚司, 荻野均
2. 発表標題 遠位弓部以下の大動脈解離に対するConformable TAGの治療成績 Results of Treatment Using Conformable TAG Device for Distal Arch and Descending Aortic Dissection
3. 学会等名 日本胸部外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷健太郎, 西部俊哉, 中野優, 松本龍門, 加納正樹, 鈴木隼, 岩堀晃也, 丸野恵大, 高橋聡, 岩橋徹, 福田尚司, 荻野均
2. 発表標題 化学療法を併用するCAT患者への抗凝固療法 The Anticoagulant Therapy for CAT Patients with Chemotherapy
3. 学会等名 日本脈管学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷健太郎, 西部俊哉, 岩橋徹, 加納正樹, 鈴木隼, 丸野恵大, 藤吉俊毅, 河合幸史, 高橋聡, 小泉信達, 荻野均
2. 発表標題 Conformable TAGを使用したTEVARの中期治療成績
3. 学会等名 第48回日本心臓血管外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神谷健太郎, 西部俊哉, 岩橋徹, 加納正樹, 鈴木隼, 丸野恵大, 藤吉俊毅, 河合幸史, 高橋聡, 小泉信達, 荻野均
2. 発表標題 Conformable TAGを使用したTEVARの中期治療成績
3. 学会等名 第46回日本血管外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神谷健太郎, 加納正樹, 鈴木隼, 丸野恵大, 藤吉俊毅, 河合幸史, 高橋聡, 岩橋徹, 小泉信達, 西部俊哉, 荻野均
2. 発表標題 静脈血栓塞栓症(VTE)を発症した悪性疾患患者の抗凝固療法
3. 学会等名 第38回静脈学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神谷健太郎, 松本龍門, 鈴木隼, 丸野恵大, 藤吉俊毅, 岩堀晃也, 河合幸史, 高橋聡, 岩橋徹, 小泉信達, 福田尚司, 西部俊哉, 荻野均
2. 発表標題 Open Stent Graft法併用全弓部置換術の中期成績と術後追加TEVARの適応
3. 学会等名 第71回日本胸部外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神谷健太郎, 西部俊哉, 岩橋徹, 松本龍門, 鈴木隼, 丸野恵大, 藤吉俊毅, 岩堀晃也、河合幸史、高橋聡, 小泉信達, 福田尚司, 荻野均
2. 発表標題 TAR + FET術後追加TEVARにおける使用機種とサイズ選択の検討
3. 学会等名 第59回日本脈管学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kentaro Kamiya
2. 発表標題 Experience of Direct Oral Anticoagulant for Non-massive Pulmonary Embolism with Deep Vein Thrombosis
3. 学会等名 The 10th Korea-Japan joint meeting for Vascular Surgery (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神谷 健太郎
2. 発表標題 オープンステントグラフト術後の末梢部合併症とその対策
3. 学会等名 第45回日本血管外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神谷 健太郎
2. 発表標題 静脈血栓塞栓症(VTE)を発症した悪性疾患患者とその予後
3. 学会等名 第37回静脈学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神谷 健太郎
2. 発表標題 Frozen Elephant Trunk法の適応と早期成績：FET末梢部の合併症予防対策
3. 学会等名 第70回日本胸部外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神谷 健太郎
2. 発表標題 Open Stent Graft術後の追加TEVAR適応について
3. 学会等名 第58回日本脈管学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神谷 健太郎
2. 発表標題 医原性血管損傷に対する当科での準備と対処方法
3. 学会等名 第84回日本臨床外科学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 神谷健太郎、西部俊哉	4. 発行年 2017年
2. 出版社 日本臨床社	5. 総ページ数 528
3. 書名 日本臨床 増刊号 動脈・静脈の疾患 上	

〔産業財産権〕

〔その他〕

2020年改訂版 大動脈瘤・大動脈解離診断ガイドライン（班長 荻野均）協力員として参加

--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------