

様 式 C - 1 9、F - 1 9 - 1、Z - 1 9 （共通）

科学研究費助成事業

研究成果報告書



令和 2 年 7 月 3 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16601

研究課題名（和文）大動脈弁狭窄症における分子病態の解明

研究課題名（英文）Pathological role of receptor for advanced glycation end products in calcified aortic valve stenosis

研究代表者

朔 浩介（Saku, Kosuke）

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：50771862

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）：大動脈弁狭窄症（AS）は動脈硬化症と類似している。終末糖化産物（AGEs）とその受容体RAGE（Receptor for AGEs）は、血管の石灰化に関与していることが報告されており、ASの病態にAGEs/RAGEが関与していると仮説を立てた。2014年～2016年のAS症例54例を対象とし、剖検16例の組織、健常人70例の血液をコントロールとした。組織中RAGEはAS群でより高発現していた。RAGEは平滑筋細胞に発現し、一部は骨代謝マーカーを発現していた。血清RAGEもAS群でより高値で、大動脈弁置換術後の心機能と相関していた。以上から、RAGEはASの病態に関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、大動脈弁狭窄症（AS）は動脈硬化と類似した病態を有し、終末糖化産物（AGEs）とその受容体RAGE（Receptor for AGEs）が、ASの病態の進行に関与することが示唆された。また、血清RAGEは、大動脈弁置換術後の心機能と相関していることも示された。以上から、RAGEはASに対する内科的治療のターゲット及び治療効果判定になる得る可能性があるだけでなく、ASに対する大動脈弁置換術後の予後を表すバイオマーカーにもなり得る可能性が考えられた。

研究成果の概要（英文）：Aortic stenosis (AS) is highly prevalent in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. Advanced glycation end products (AGEs) and the receptor for AGEs (RAGE) play a pivotal role for vascular calcification in atherosclerosis. We hypothesize that AGEs-RAGE axis could also be involved in the pathophysiological mechanism of AS. 54 patients with AS who underwent aortic valve replacement (AVR) were enrolled from 2014 to 2016. 16 deceased specimens and 70 serum samples without heart disease was used as controls. Valvular RAGE expression in AS was higher than controls. RAGE and SMA were co-expressed, which were partially co-stained with osteocalcin and ALP. Serum levels of RAGE were higher in AS than controls. RAGE was independently correlated with changes in left ventricular function after AVR. In conclusions, our results suggests that RAGE may play a role in the pathogenesis of calcified AS, being a prognostic marker of patients with AS after AVR.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：大動脈弁狭窄症 AGEs RAGE 慢性炎症 動脈硬化

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

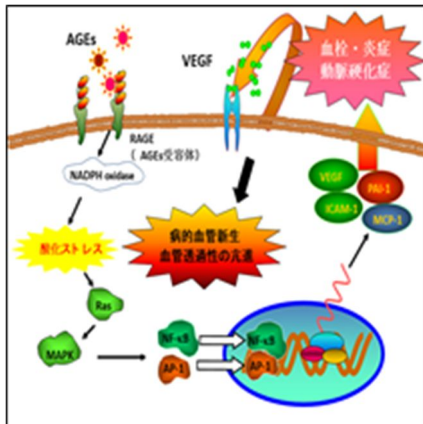
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1980 年代頃までは、心臓弁膜症は幼少時に罹患したリウマチ熱の後遺症として中年以降に発症する僧帽弁・大動脈弁狭窄症が大半を占めていた。最近では、リウマチ熱に対する治療が迅速に行われるようになり、リウマチ性弁膜症の頻度は激減し、加齢性や動脈硬化性による非リウマチ性弁膜症の頻度が増加している。近年、非リウマチ性 AS は『弁の慢性炎症性病変』と考えられるようになってきており、その病態はマクロファージや TNF- α /IL-6 などの炎症性サイトカインが関与する点において動脈硬化症と類似している (Dweck et al, J Am Coll Cardiol. 2012)。この観点から AS の重症度を反映するバイオマーカーの検索がなされてきたが、未だ解明されるには至っていない。したがって、現状は疾患の進行予測や予防法が確立されておらず、AS の治療法としては重症例に対する外科的手術が主体である。AS の重症度を反映するバイオマーカーと弁硬化メカニズムの解明がなされれば、早期診断や早期治療の可能性が出てくるだけでなく、内科的治療により進行を予防できる可能性もあり、さらなる検討が期待されている。

2. 研究の目的

非リウマチ性大動脈弁狭窄症 (Aortic Stenosis: AS) は『弁の慢性炎症性病変』と考えられるようになってきており、その病態は動脈硬化症と類似している。動脈硬化症において、終末糖化産物 (Advanced glycation end products: AGEs) とその受容体 (Receptor for AGEs: RAGE) が、病態の進展に関与していることが明らかとなっている (下図)。本研究では、重症 AS 症例を対象に血清中/組織中の AGEs、RAGE が AS の重症度を反映するバイオマーカーとなり得ることを検証することを目的とした。



3. 研究の方法

2014 年から 2016 年における当院心臓外科にて大動脈弁置換術 (AVR) 予定のある AS 症例 54 例を対象とした。

大動脈弁は手術で採取した 47 例の組織を使用し、剖検症例 16 例の組織をコントロールとした。また、AS 症例の内 50 例の血液を用いて AGEs/RAGE を測定し、健診から得た年齢、腎機能を補正した 70 例の血液をコントロールとした。

4. 研究成果

(1) 患者背景

AS 群は合計 54 例、男性 21 例、女性 33 例、平均年齢は 75.3 ± 7.7 歳であった。コントロール群の平均年齢は 75.4 ± 3.9 歳で有意差はなかった。

AGEs/RAGE はコントロール群と比較し AS 群で有意に高値 ($p=0.013$, $p<0.001$) であった。術前 ABI 値は AS 群で有意に低値、頸動脈エコー検査による内頸動脈内膜肥厚は有意に厚かった。また、AS 群においてスタチン内服群と非内服群に 2 分すると、スタチン内服群は有意に血清 CRP が低値であった。

(2) 血清 RAGE と術前項目との相関

血清 RAGE を目的変数とした単変量解析において、術前の血清 eGFR、血清スクレロスチン、総コレステロール、HbA1c、NT-proBNP と相関関係にあった。多変量解析を行うと、eGFR が独立した規定因子であることが分かった ($p=0.013$, $R^2=0.586$)。

(3)AVR 術後の心機能

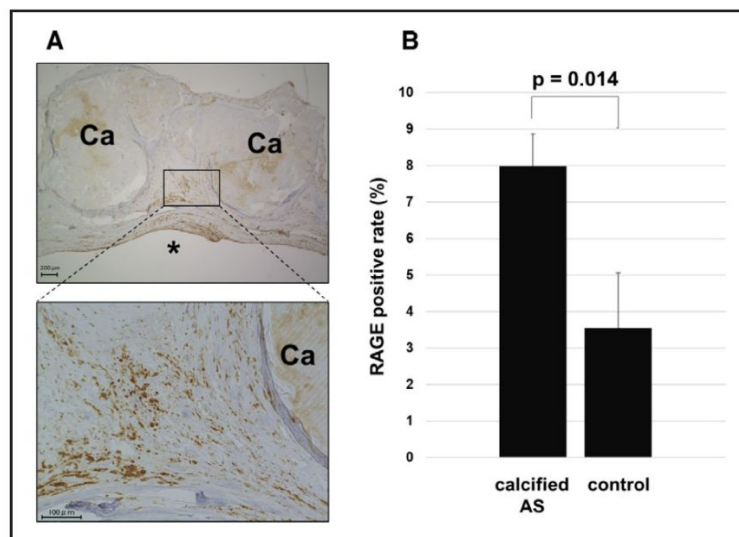
AVR 術後 7 日目の心エコー検査の結果、左室拡張期径 (45.6mm 41.2mm: $p<0.001$)、収縮期径 (29.4mm 26.3mm: $p<0.001$) はともに術前と比較し有意に縮小し、左室駆出率は有意に改善した (62.0% 66.1%: $p=0.005$)。3 か月後のデータにおいても同様に左室径の縮小、駆出率の改善を認めた。

(4)血清 RAGE と術後左室機能の回復との相関

術前と術後の左室駆出率の変化率に影響する因子を調べたところ、多変量解析において、術前バイアスピリン内服 ($p=0.002$)、血清 RAGE ($p=0.012$) が独立した規定因子であることが分かった。

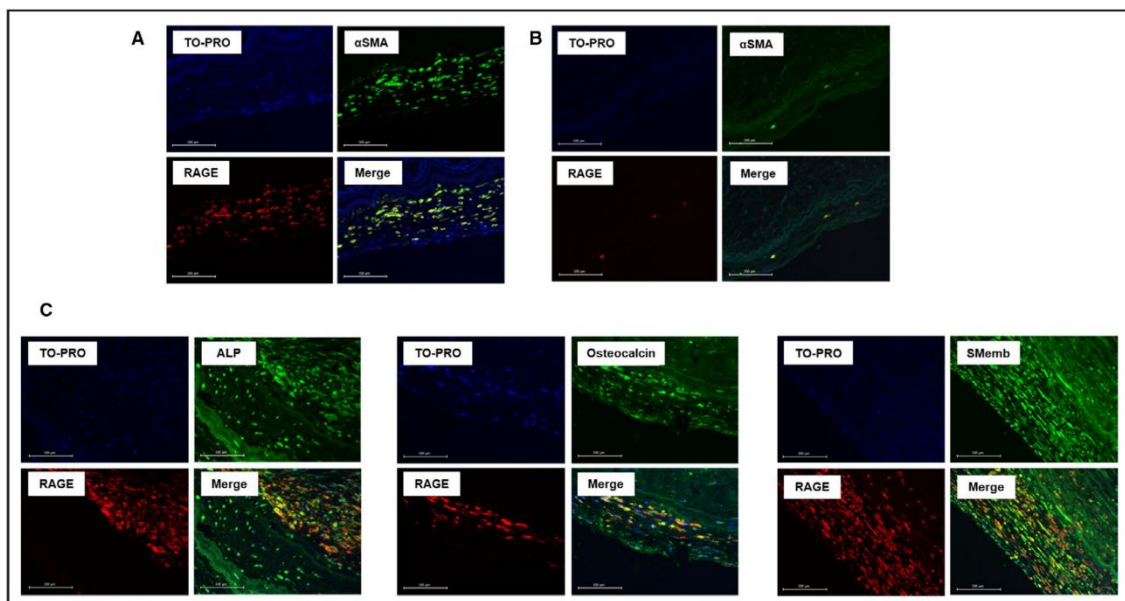
(5)組織中 RAGE の発現

採取した大動脈弁を用いて免疫染色にて RAGE を染色した。組織全体の面積に対する RAGE 発現面積 (RAGE 陽性率) を算出したところ、コントロールと比較して有意に AS 群で高値であった ($p=0.004$) (下図(A)/(B))。



また、その発現率は内頸動脈肥厚 ($p=0.026$)や ABI 値 ($p=0.004$)と相関関係を認め、スタチン内服群において有意に RAGE の発現が抑制されていた ($p=0.04$)。

さらに、蛍光免疫染色を行うと、RAGE は平滑筋細胞に発現し、その一部は ALP や Osteocalcin を発現していることが分かった (下図(A)/(B)/(C))。



(6)結論

RAGE は AS の病態の進展に深く関与しているだけでなく、AS に対する AVR の術後予後を表すバイオマーカーになり得る可能性も示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kosuke Saku	4. 巻 9
2. 論文標題 Pathological role of receptor for advanced glycation end products in calcified aortic valve stenosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e015261
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.119.015261	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 朔 浩介
2. 発表標題 Role of RAGE in aortic valve stenosis
3. 学会等名 日本循環器学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kosuke Saku
2. 発表標題 Role of RAGE in aortic valve stenosis
3. 学会等名 Heart Valve Society
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----