

令和 5 年 5 月 1 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08730

研究課題名(和文)血管周囲脂肪組織の新たな知見：血管外側からの動脈硬化促進機序の分子生化学的解明

研究課題名(英文) Differences Between Patients with and without Atherosclerosis in Expression Levels of Inflammatory Mediators in the Adipose Tissue Around the Coronary Artery

研究代表者

鈴木 友彰 (SUZUKI, TOMOAKI)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：80402709

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：動脈硬化研究は血管内腔側からの解明が主体であった。)新たな動脈硬化研究へのアプローチとして脂肪に着目し、その炎症性サイトカインを測定し、炎症が血管外側から動脈硬化に関係しているのか解明する。動脈硬化を有する冠動脈周囲脂肪で炎症惹起サイトカイン(IL-1b, IL-6)が高い発現量を示した。また炎症抑制サイトカインであるIL-10も有意に高かった。これは冠動脈周囲脂肪における炎症が動脈硬化に関わっていることが示されたと考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

(1) 非動脈硬化疾患の弁膜症症例と、動脈硬化疾患の冠動脈バイパス術症例(糖尿病症例と非糖尿病症例とを区分)で採取した冠動脈周囲脂肪組織を比較して、炎症細胞の集積様式と各種サイトカインの産生・分泌量の違いを定量する。また、これまでに報告されていないサイトカインの探索と同定を行う。この探索と同定には、胸部大動脈周囲、内胸動脈周囲、胃大網動脈周囲、皮下などから採取した脂肪組織より分泌されるサイトカインも参考にする。これにより、まず、動脈硬化冠動脈周囲の脂肪組織の特性を明らかにする。

研究成果の概要(英文)：(CAD group) and 17 patients who underwent elective mitral valve surgery (non-CAD group) between January 2017 and March 2018. The adipose tissue was harvested from three sites: the ascending aorta (AO), subcutaneous fat (SC), and pericoronary artery (CO) for the measurement of the expression levels of interleukin (IL)-1, IL-6, IL-10, tumor necrosis factor (TNF)-, interferon (INF)-, and arginase (Arg)-1. In both the non-CAD and CAD groups, the expression levels of all mediators, except Arg-1, which showed a tendency to have higher levels in the SC than in the AO and CO, tended to upregulate in the AO than in the SC and CO. The CAD group had higher values of almost all mediators, except Arg-1. Most importantly, the expression levels of IL-1, IL-6, and IL-10 in the coronary artery were significantly higher in the CAD group. The expression levels of inflammatory mediators in the pericoronary adipose tissue were significantly higher in the CAD than in the non-CAD group.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：血管周囲脂肪組織

1. 研究開始当初の背景

我々は多くの冠動脈バイパス術を行っているが、バイパス血管を吻合できる動脈硬化の少ない部位はいつもほぼ決まっているという不思議な点がある。それは脂肪組織に包まれていない心臓表面の部分に限られている。逆に、狭窄をきたすような動脈硬化部は必ず脂肪組織に包まれて、十数センチ足らずの冠動脈内でも動脈硬化部位は極端な偏在がある。

動脈硬化進展に関する研究は古くから行われている。血管内皮障害部位に単球が接着、侵入しマクロファージとなる。マクロファージは、脂質を取り込み泡沫細胞となる。泡沫細胞から炎症性サイトカインが放出、堆積しプラークが形成される。血管内腔から血行力学的、機械的因子によりプラーク表面に潰瘍が形成され、細胞の接着、血小板凝集、新生血管進入などが起こることでプラーク容積が増大する (Freedom MR, et al. Circulation. 1989; Stary HC, et al. Circulation. 1995; Ross R. N Engl J Med. 1999)。このように一連の動脈硬化進展様式は、ほとんどが血管内腔からの作用で説明されてきた。しかし血管内腔からだけでは同一冠動脈内での動脈硬化の偏在化は説明できず、大きな疑問として残されている。

近年、血管周囲の脂肪組織が注目されている。この脂肪組織は内臓脂肪、皮下脂肪とは性質が違い異所性脂肪(第3の脂肪)と呼ばれる。通常ならごく少量しか存在しない部位に過剰に蓄積した脂肪組織である。上述のように動脈硬化が進展した部位に脂肪組織が付着していることから、動脈硬化との関連性が推測される。最近の研究により血管周囲脂肪組織に、T、B細胞、マクロファージなどの炎症細胞が分布し、脂肪自体がサイトカインを放出することが報告されている (Ozen G, et al. Eur J Pharmacol. 2015)。しかし、これらの炎症細胞やサイトカインが動脈硬化進展をどのように制御しているのか、また、その集積、放出のメカニズムがどのようなものであるかは明らかではない。国内の他の研究グループによると、冠疾患患者では、冠動脈周囲脂肪組織において M1 タイプの炎症性マクロファージと M2 タイプの抗炎症性マクロファージの比 (M1/M2 比) が大きい、すなわち M1 タイプが増加していることを見出している (Hirata Y, et al. J Am Coll Cardiol. 2011)。しかし、世界的に見て、冠動脈周囲脂肪組織に着目した動脈硬化の研究は非常に少なく、現在公表されている論文は 10 報程度しかない。いずれの報告も、非動脈硬化患者との比較がされていなかったり、単一のサイトカインのみしか解析していなかったり、非動脈硬化の冠動脈部位との比較がなかったりと何らかの問題点が指摘されている。

2. 研究の目的

動脈硬化のメカニズムは、血管内皮障害や単球・マクロファージ、泡沫細胞、中膜平滑筋など、血管内腔側からの解明が主体であったが、それだけでは説明できない偏在化した動脈硬化が存在する。その解明において血管周囲脂肪組織が注目されている。本研究では、新たな動脈硬化研究に対するアプローチとしてこの脂肪組織に着目し、1. 冠動脈の血管周囲脂肪組織への炎症細胞の集積とサイトカイン分泌の分子メカニズム、2. 未知のサイトカインの探索・同定、3. 動脈硬化の進展に最も深く関わる炎症細胞やサイトカイン特定、4. 炎症細胞やサイトカインの制御による動脈硬化進展の抑制とその機序を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 非動脈硬化疾患の弁膜症症例と、動脈硬化疾患の冠動脈バイパス術症例(糖尿病症例と非糖尿病症例とを区分)で採取した冠動脈周囲脂肪組織を比較して、炎症細胞の集積様式と各種サイトカインの産生・分泌量の違いを定量する。また、これまでに報告されていないサイトカインの探索と同定を行う。この探索と同定には、胸部大動脈周囲、内胸動脈周囲、胃大網動脈周囲、皮下などから採取した脂肪組織より分泌されるサイトカインも参考にする。これにより、まず、動脈硬化冠動脈周囲の脂肪組織の特性を明らかにする。

(2) どの炎症細胞やサイトカインが動脈硬化の進展に最も深く関わっているかを解明する。これには、動脈硬化を起こさない特性をもつ内胸動脈周囲の脂肪組織での炎症細胞やサイトカインのプロファイルと比較しながら明らかにする。

(3) 上記で明らかにした炎症細胞、サイトカインについて、それら(炎症細胞では特異的な表面分子)を過剰発現または発現しない遺伝子改変マウスを作製し、動脈硬化を容易に引き起こす ApoE または LDL 受容体ノックアウトマウスと掛け合わせて、動脈硬化抑制の機序について、個

体レベルでその詳細を明らかにする。

4 . 研究成果

冠動脈に動脈硬化を有する 23 例（硬化群）と有さない 17 例（非硬化群）に分けた。発現量の比（硬化群/非硬化群）は IL-1b が 7.3(p=0.02)、IL-6 が 17.7(p=0.02)、IL-10 が 3.4(p=0.009)、TNFa が 1.1(ns)、INF が 1.3(ns)、Arg-1 が 1.1(ns)であった。（まとめ）動脈硬化を有する冠動脈周囲脂肪で炎症惹起サイトカイン(IL-1b, IL-6)が高い発現量を示した。また炎症抑制サイトカインである IL-10 も有意に高かった。これは冠動脈周囲脂肪における炎症が動脈硬化に関わっていることが示されたと考えている。

2019 年の冠疾患学会で発表し 最優秀演題賞を受賞

また次の論文を発表した

Int Heart J.2021 Mar 30 62(2) Differences Between Patients with and without Atherosclerosis in Expression Levels of Inflammatory Mediators in the Adipose Tissue Around the Coronary Artery

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Tomoaki Suzuki 1, Hisakazu Ogita 2, Akira Sato 2, Naoshi Minamidate 1, Kohei Hachiro 1	4. 巻 30:62(2)
2. 論文標題 Differences Between Patients with and without Atherosclerosis in Expression Levels of Inflammatory Mediators in the Adipose Tissue Around the Coronary Artery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 390-395.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1536/ihj.20-585. Epub 2021 Mar 17.	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 Tomoaki Suzuki 1, Hisakazu Ogita 2, Akira Sato 2, Naoshi Minamidate 1, Kohei Hachiro 1	4. 巻 30;62(2)
2. 論文標題 Differences Between Patients with and without Atherosclerosis in Expression Levels of Inflammatory Mediators in the Adipose Tissue Around the Coronary Artery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 390-395.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1536/ihj.20-585.	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木 友彰
2. 発表標題 冠動脈周囲死亡組織が動脈硬化に及ぼす影響
3. 学会等名 第33回日本冠疾患学会
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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