

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K16406

研究課題名（和文）腹部大動脈瘤の分子病態におけるSykの意義解明

研究課題名（英文）The role of Syk in molecular mechanism of abdominal aortic aneurysm

研究代表者

金本 亮（Kanamoto, Ryo）

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：70817353

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：ヒト腹部大動脈瘤壁を用いて、腹部大動脈瘤の病態におけるSykの役割を検討した。ヒト大動脈瘤壁にはB細胞、T細胞、およびマクロファージの浸潤を認めた。Sykの活性化は主にB細胞とマクロファージの一部に局在していた。ヒト大動脈瘤壁の組織培養にIgGを投与するとIL-6およびMMP-9の分泌が促進された。Syk阻害剤は外因性IgG依存性のIL-6およびMMP-9分泌を抑制した。これらの結果は、ヒト腹部大動脈瘤におけるIgG依存性の炎症反応に対するSykの重要な役割を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果は、ヒト大動脈瘤組織の炎症および組織破壊活性がIgGによって調節され、それがSyk活性に依存することを示唆した。本研究は腹部大動脈瘤の病態解明に有意なとともに、今後の研究で、内因性IgGも同様にSyk依存性に大動脈瘤病態に関与するか、ヒト大動脈瘤におけるSykの活性化を明らかとすることで、Sykは有望な薬物標的分子となりうると考える。腹部大動脈瘤に対するSyk阻害療法の臨床応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to investigate the role of Syk in human abdominal aortic aneurysm (AAA) pathogenesis using human AAA tissue. Immunohistochemical analysis showed infiltration of B cells, T cells, and macrophages in AAA samples. Syk activation was localized mainly in B cells and part of macrophages. AAA tissue in culture secreted IL-6, MMP-9, and MMP-2 without any stimulation. Secretions of IL-6 and MMP-9 were enhanced by exogenous normal human immunoglobulin G (IgG), which was suppressed by Syk inhibitor, whereas secretion of MMP-2 was insensitive to IgG or Syk inhibitor. The unstimulated secretions of IL-6, MMP-9, and MMP-2 were insensitive to Syk inhibitor. These results demonstrate an important role of Syk for IgG-dependent inflammatory response in human AAA.

研究分野：vascular surgery

キーワード：Syk 腹部大動脈瘤 B細胞 免疫グロブリン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腹部大動脈瘤は突如破裂を起こし生命を脅かす疾患であるが、病態が未解明なため、現在有効な薬物療法はなく、確立された治療法は外科的治療のみである。腹部大動脈瘤の病態には慢性炎症が関与している可能性が示唆されている。近年我々は、マウス大動脈瘤モデルを用いて、B細胞が免疫グロブリンを介して大動脈瘤を増悪させ、チロシンキナーゼ Syk が病態に深く関与していることを明らかとした。(Furusho. J Am Heart Assoc. 2018)

2. 研究の目的

本研究の目的は、ヒト大動脈瘤組織を用いて、ヒトの腹部大動脈瘤の分子病態における Syk の役割を明らかとすることである。

3. 研究の方法

書面にて同意を得た腹部大動脈瘤患者に対して開腹人工血管置換術時に大動脈瘤前壁組織を採取した。

実験1: 採取した瘤壁組織の病理組織学的解析を行った。

実験2: 採取した瘤壁を細切し、器官培養とした。培養上清中の炎症、組織破壊活性を評価した。回収した上清中の MMP-9 および MMP-2 をザイモグラムで、インターロイキン-6 (IL-6) を ELISA で定量評価した。刺激(IgG 投与、Syk 阻害剤投与)に対する反応を評価するため、Post と Pre の比で評価した。(図1)

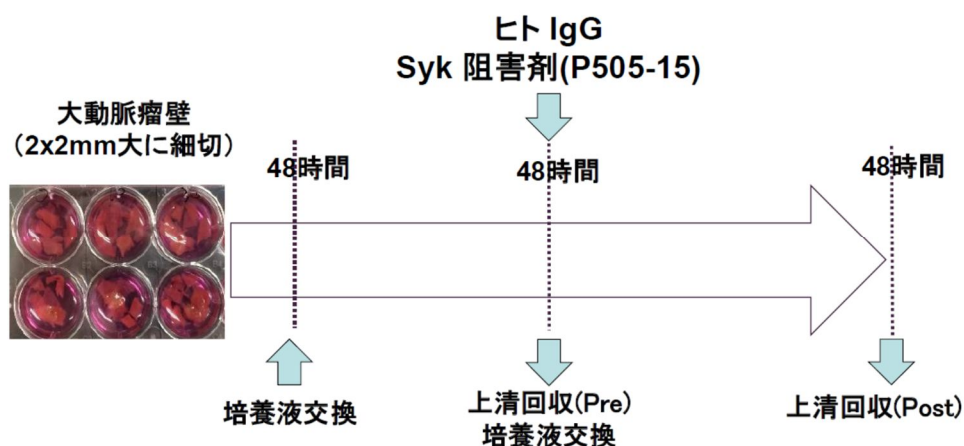
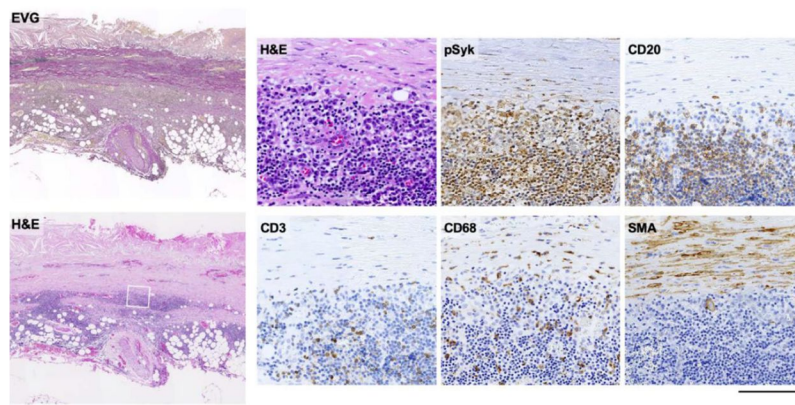


図1

4. 研究成果

実験1: 大動脈瘤組織において、膠原繊維や平滑筋細胞の正常な構造は完全に失われ、外側中膜及び外膜に炎症細胞浸潤を認めた。免疫染色において、瘤壁外側の炎症細胞浸潤はB細胞、T細胞、マクロファージから成り、同部に活性化Syk(pSyk)が集簇して発現していた。(図2)



Scale bars; 100 μ m.

図2. 腹部大動脈瘤最大径部分の組織像

蛍光免疫二重染色において、pSykは主にB細胞に発現しており、一部マクロファージにも発現していた。しかし、T細胞にはほとんど発現を認めなかった。(図3)

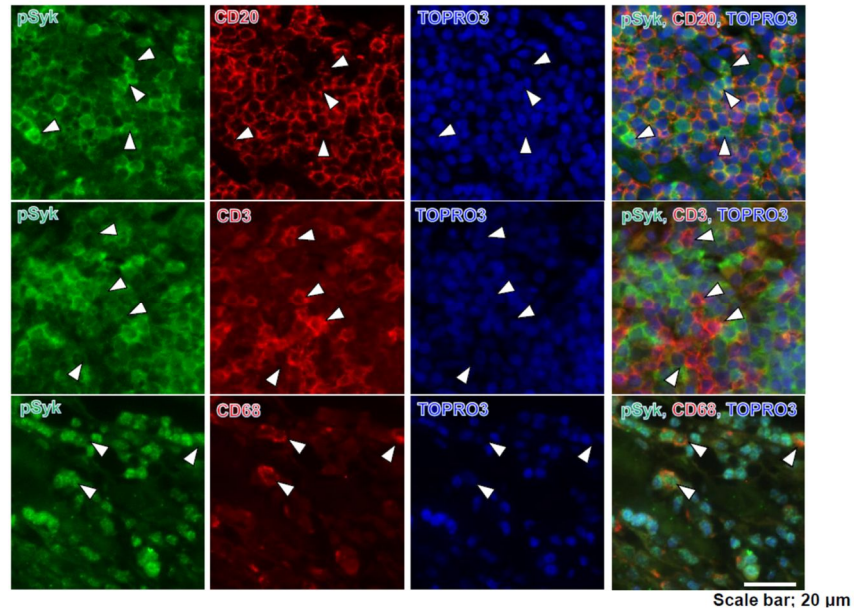


図3. 腹部大動脈瘤最大径部分の蛍光免疫二重染色

実験 2: ザイモグラムを用いた MMP-9, MMP-2 の定量評価では、瘤壁からの MMP-9 分泌は IgG によって促進され、Syk 阻害剤によって抑制された(図 4)。一方で MMP-2 分泌は IgG, Syk 阻害剤のいずれによっても影響されなかった(図 5)。ELISA を用いた IL-6 の定量評価では、瘤壁からの IL-6 分泌は MMP-9 と同様に IgG によって促進され、Syk 阻害剤によって抑制された(図 6)。

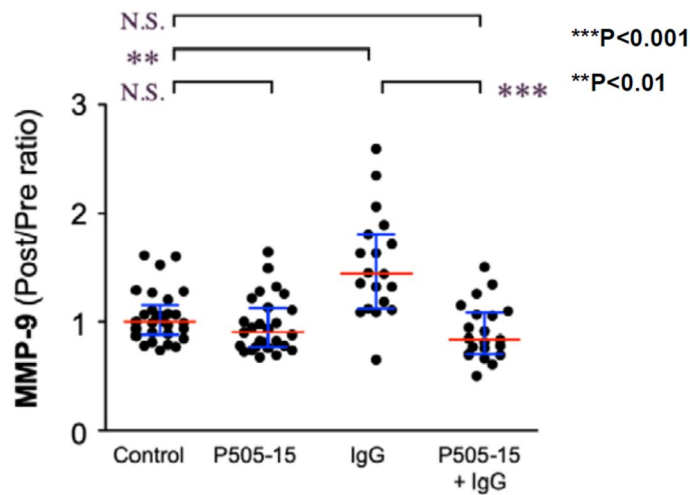


図 4. MMP-9 定量評価

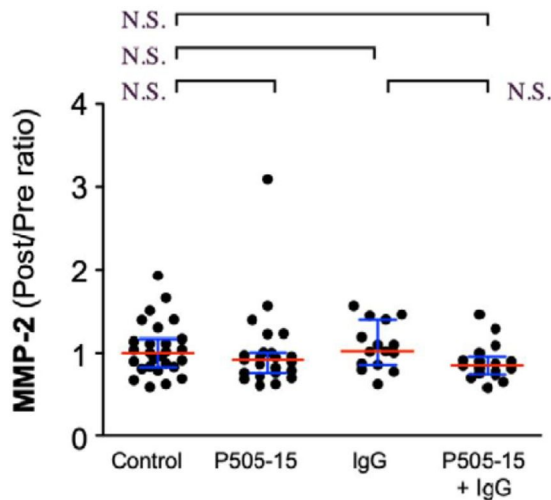


図 5. MMP-2 定量評価

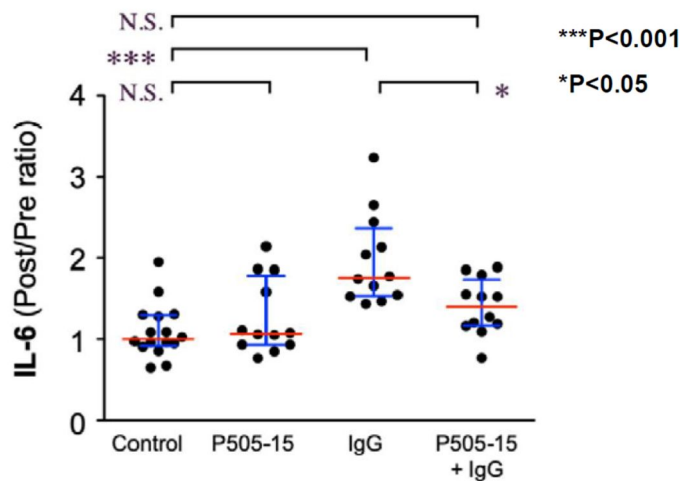


図 6. IL-6 定量評価

以上より、活性化 Syk は主に B 細胞に存在し、ヒト大動脈瘤の B 細胞が関与する病態における Syk の重要性が示唆された。Syk 阻害剤は、外因性 IgG によって誘導された IL-6 および MMP-9 の分泌を抑制した。これは Syk が大動脈瘤の潜在的な治療ターゲットであることを示唆した。

本研究は、ヒト大動脈瘤病態における組織破壊的炎症が免疫グロブリンによって調整され、それが Syk 依存性であることを見出した。今後の研究で、内因性 IgG も同様に Syk 依存性に大動脈瘤病態に関与するか、ヒト大動脈瘤における Syk の活性化を明らかとすることで、Syk は有望な薬物標的分子となりうると考える。

引用文献

Aya Furusho, et al. Involvement of B Cells, Immunoglobulins, and Syk in the Pathogenesis of Abdominal Aortic Aneurysm. J Am Heart Assoc. 2018; 7: e007750. DOI:10.1161/JAHA.117.007750.

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 0件）

1. 著者名 Ryo Kanamoto, Hiroki Aoki, Aya Furusho, Hiroyuki Otsuka, Yusuke Shintani, Satoru Tobinaga, Shinichi Hiromatsu, Yoshihiro Fukumoto, Hiroyuki Tanaka	4. 巻 13
2. 論文標題 The Role of Syk in Inflammatory Response of Human Abdominal Aortic Aneurysm Tissue	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Vascular Diseases	6. 最初と最後の頁 151 - 157
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3400/avd.oa.20-00009	査読の有無 有
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 1件）

1. 発表者名 Ryo Kanamoto
2. 発表標題 The role of spleen tyrosine kinase in inflammation-related pathways in human abdominal aortic aneurysm tissue
3. 学会等名 American Heart Association（国際学会）
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
---------------------------	-----------------------	----

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