

平成 21 年 6 月 16 日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19791334

研究課題名(和文) 急性大動脈解離における Matrix metalloproteinase の関与

研究課題名(英文) The influences of matrix metalloproteinase on acute aortic dissection

研究代表者

栗原 智宏(KURIHARA TOMOHIRO)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：40338174

研究成果の概要：

急性大動脈解離は迅速で的確な診断と治療を必要とする致死性の疾患である。本疾患では動脈硬化や高血圧などが危険因子として知られているが、その発症原因や誘因は解明されていない。本研究では、急性大動脈解離マウスモデルを作成し、その発症に好中球から分泌される Matrix metalloproteinase (MMP) -9 が深く関与していることを明らかにした。この成果は急性大動脈解離の病態を探る研究の礎となるものである。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,500,000	0	1,500,000
2008 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,400,000	270,000	2,670,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・救急医学

キーワード：急性大動脈解離、マトリックスメタロプロテアーゼ、マウスモデル

1. 研究開始当初の背景

急性大動脈解離の血中診断マーカーとし

て、これまで D-ダイマー・smooth myosin heavy chain・soluble elastin fragment など

が報告されている。しかし、これらは動脈壁の分解産物に注目して報告された物質で、Sensitivity・Specificityの両方が十分に高いマーカーではない。唯一D-ダイマーが低値のときに急性大動脈解離が否定的であると判断する材料に用いられている程度であり、病態に即した血中診断マーカーは開発されていない。さらにその治療に至っては大きな襲侵を伴う外科的治療が根本的な治療であり、内科的な治療は降圧や鎮痛といった対症療法に限定される。

これらは、その発症メカニズムが明らかでないためであり、急性大動脈解離の発症メカニズムが明らかとなれば、診断・治療に新たな側面からアプローチすることが可能となる。

2．研究の目的

大動脈解離は、動脈硬化症状や高血圧といった慢性状態から急速に致死的な急性疾患へと状態変化が生じる疾患である。慢性状態から急性の状態へ変化する際の何らかの契機として、あるいはその病態を悪化させる因子としてマトリックス分解酵素(MMP)が関与していることは十分に推察される。大動脈解離発症におけるMMPの関与とそのメカニズムを明確にすることで、これら疾患における血中マーカー、積極的な内科的治療法・薬剤の開発の基礎を作り上げることが本研究の目的である。

3．研究の方法

(1)

急性大動脈解離の患者から血液を採取し、ヒトの血管壁を形成する細胞外基質に対する分解酵素を測定した。対象として健常人・急性心筋梗塞患者・動脈瘤患者の血中濃度と比較した。

(2)

マウスに対し、 β -aminopropionitrile (BAPN)を飲み水に溶解し4週間投与した。このマウスにAngiotensinII(AngII)を2日間持続皮下投与した(AngII群)。この群との比較対照として、sham操作を行ったControl群、BAPNの4週間投与のみを行ったBAPN群を作成した。

Matrix Metalloproteinase(MMP)-9に注目し、このノックアウトマウスに同様の処置をおこなった。

AngII投与開始2日前からMMPのinhibitorを経管投与する群を作成した(Inhibitor群)。

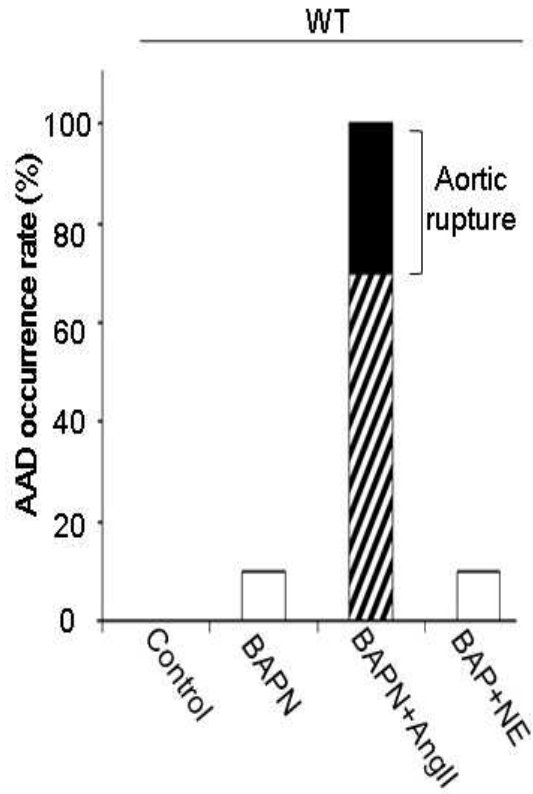
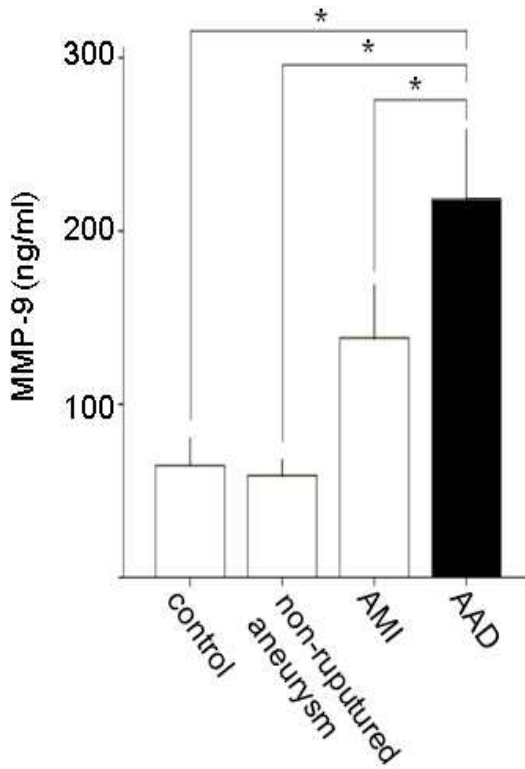
AngIIに替えNorepinephrine(NE)を持続皮下注する群を作成した(NE群)。

各群の血管壁からRNA,タンパクを抽出しRT-PCRおよびgelatin zymographyを施行した。

免疫染色を施行し、このモデルにおけるMMP-9が好中球由来であることを確認し、好中球中和抗体を投与した群を作成した。

4．研究成果

(1)MMP-9の血中濃度が急性大動脈解離の患者では有意に上昇していることが確認された。



(2)

AngII 群ではマウスに大動脈解離を発症させることが確認され、その発症率は 100%であった。Control 群, BAPN 群では発症率はそれぞれ 0%, 10%であった。

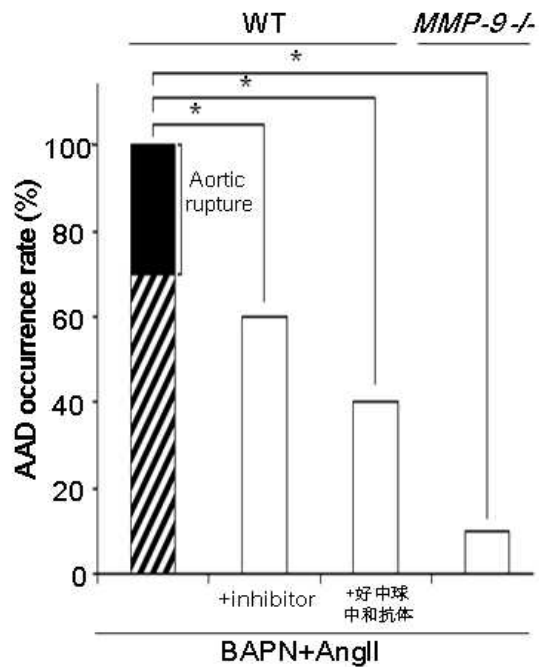
MMP-9 ノックアウトマウスでの急性大動脈解離の発症率は 10%と有意に低率であった。

Inhibitor 群では発症率は 60%に有意に低下することが確認された。

NE 群では血圧を AngII 群と同程度まで上昇させた場合でも、急性大動脈解離の発症率は 10%と低率であった。

AngII 群では RT-PCR および gelatin zymography において MMP-9 の発現・活性が上昇していた。

好中球中和抗体を投与した群では発症率を有意に低下(40%)させることができた。



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)

[学会発表](計 1 件)

発表者：栗原智宏

発表表題：急性大動脈マウスモデルにおける
MMP-9の関与

学会名：第36回日本救急医学会総会・学術
集会

発表年月日：20081014

発表場所：北海道札幌市

6. 研究組織

(1)研究代表者

栗原 智宏(KURIHARA TOMOHIRO)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：40338174