

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08858

研究課題名（和文）大動脈瘤器質化血栓の特異な形成機序：線溶異常の観点から

研究課題名（英文）Abdominal aortic aneurysms and the coagulation-and fibrinolytic system

研究代表者

田中 宏樹（Tanaka, Hiroki）

浜松医科大学・医学部・特任研究員

研究者番号：50456563

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）：腹部大動脈瘤（AAA）の進展（瘤径拡大と破裂）は、壁在血栓の大きさに相関することは臨床調査より明らかだが、その病態、および形成機序の詳細は不明である。本研究ではAAAの進展に残存する壁在血栓の存在は凝固線溶系の観点からも影響していることを示唆できた。これまでも、AAAのモデル動物に関しては、その類似性についての議論が絶えず、相違点を明らかにし検証を進める必要がある。しかしながら、既に凝固線溶系に影響を及ぼす治療薬は他疾患で有用性が報告されているため、既知の報告を探索することによって、AAAの壁在血栓をターゲットにした治療薬の抽出は興味深い手法と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腹部大動脈瘤（AAA）は、侵襲的な外科手術しか治療方法のなかったが、本研究の成果から、既知の治療報告を探索することによって、AAAの壁在血栓をターゲットにした治療薬の発掘に寄与すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The progression (enlargement and rupture) of abdominal aortic aneurysms (AAA) has been clinically shown to correlate with the size of intramural thrombus; however, the detailed pathogenesis and formation mechanisms remain unclear. This study suggests that the presence of residual intramural thrombus in the progression of AAA may also influence the coagulation-fibrinolysis system. Discussion on the similarity of AAA model animals has been ongoing, highlighting the need to identify and verify differences. However, since therapeutic agents that affect the coagulation-fibrinolysis system have already been reported to be effective in other diseases, extracting therapeutic agents targeting intramural thrombus in AAA by exploring existing reports is considered an intriguing approach.

研究分野：大動脈瘤

キーワード：腹部大動脈瘤 血栓 線溶療法

1. 研究開始当初の背景

腹部大動脈瘤(AAA)は、高齢男性に好発する疾患であるが、血管内治療の普及によって、治療成績の向上は著しい。しかしながら、未だに詳細な病態機序は不明なため、瘤破裂死を防ぐ外科手術しか治療方法はない。すなわち、瘤径の拡大(破裂率の上昇)を低減する薬物療法は確立されていない。

2002年に吉村氏らが、JNK阻害による動脈瘤縮小効果を報告し、AAAの分子病態研究は発展し多数の研究成果が得られた(表1.)。残念ながら、これまでの研究成果は臨床応用までには至っておらず、**病態解明に至らない理由の一つはヒトとモデル動物の病態に乖離があるため**であると申請者らは報告してきた。つまり、乖離している点がヒトAAAの病態機序として重要であると考えてきた。

表1. これまでのAAAの病態に関する主な研究テーマ

1. 免疫活性化
2. 高血圧
3. 脂質代謝異常
4. 細胞外基質とシグナル
5. 大動脈平滑筋細胞の機能異常
6. 酸化ストレス
7. 大動脈壁内の血管新生
8. 大動脈壁に血栓

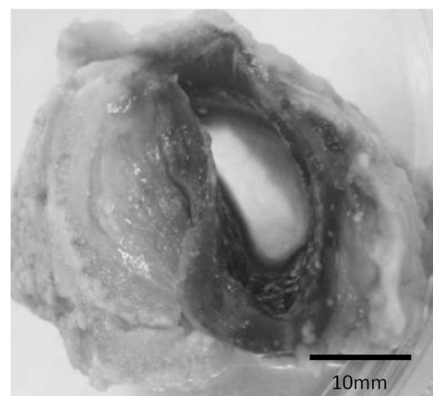


図1. AAAの壁に血栓(手術標本)

ヒトとモデル動物の乖離している点で際だったものは器質化した壁に血栓の有無である。体内でAAAのような器質化した血栓形成をする部位は、ほぼ大動脈瘤内に形成される他ない。層状の器質化血栓は、AAAが長年かけて形成されたことを示しており、溶解抵抗性の血栓であることが示唆される。死後に見られる血栓は決して層状を呈することはない。AAAは血流のある中で凝固線溶による血栓形成機序に基づいた反応を瘤径拡大とともに増幅してきたことが推察され、AAAモデル動物で器質化した壁に血栓を再構成することは困難であった。

壁に血栓の増大は、瘤径の拡大・破裂率の上昇に影響を及ぼしていることは臨床調査から示唆されているが、AAAと壁に血栓に関する報告は、表1.の1~7の病態機序を明らかにしようとする報告に比べ極めて少ない。**「なぜAAAの壁に血栓は、溶解せず、ここまで大きくなり続けるのか？」**当研究課題の核心をなす学術的「問い」である。AAAの器質化する壁に血栓の形成機序を解明できれば、外科手術以外の治療法として、薬物療法の介入を進められる可能性は高いと考えている。

2. 研究の目的

本研究では壁に血栓が残存する原因を、溶解抵抗性という観点から解析する。また種々の抗血小板薬、抗凝固薬、および溶解抵抗性改善薬が血栓形成を抑制するか解析するとともに、AAAの形成・増大への影響に関しても、我々が確立したAAAのモデル動物を利用し検証する。

3．研究の方法

ヒト AAA 組織（血栓）の溶解抵抗性フィブリンの存在を（再）確認し、これに関わる機能分子の局在を解析する。AAA モデルを野生型動物および種々凝固線溶系因子欠損マウスで作成し、壁在血栓形成への各因子の影響を観察する。上記薬物を投与し、病態への影響を検証した上で、実臨床下と同等に、器質化血栓を有する AAA モデル動物に対する治療効果を判定する。

4．研究成果

ヒト AAA 組織（血栓）の溶解抵抗性フィブリンの存在を（再）病理組織的な解析より、その存在を明らかにしたが、これに関わる機能分子の局在は個体間の差が大きく、さらなる解析が必要と思われた。AAA モデルを野生型動物および凝固線溶系因子欠損 (PAI-1) マウスで作成し、壁在血栓形成の影響を観察した。アンジオテンシン II モデルを利用した場合、血栓形成に明らかな有意差を認めなかったものの、致死率は PAI-1 欠損マウスが有意に低値を示した。実臨床下と同等に、器質化血栓を有する我々の開発した AAA モデル動物に対する治療効果を判定するまでには、当研究期間中に有意な結果を得ることはできなかった。AAA のの進展（瘤径拡大と破裂）に残存する壁在血栓の存在は凝固線溶系の観点からも影響していることを示唆できた。これまでも、AAA のモデル動物に関しては、その類似性についての議論が絶えず、相違点を明らかにし検証を進める必要がある。しかしながら、既に凝固線溶系に影響を及ぼす治療薬は他疾患で有用性が報告されているため、既知の報告を探索することによって、AAA の壁在血栓をターゲットにした治療薬の抽出は興味深い手法と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3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 Kugo Hirona, Tanaka Hiroki, Moriyama Tatsuya, Zaima Nobuhiro	4. 巻 63
2. 論文標題 Characteristic distribution of eicosapentaenoic acid in human abdominal aortic aneurysm wall	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Lipid Research	6. 最初と最後の頁 100200 ~ 100200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jlr.2022.100200	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 Kugo Hirona, Sukketsiri Wanida, Tanaka Hiroki, Fujishima Rena, Moriyama Tatsuya, Zaima Nobuhiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Time-Dependent Pathological Changes in Hypoperfusion-Induced Abdominal Aortic Aneurysm	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biology	6. 最初と最後の頁 149 ~ 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biology10020149	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 Tanaka Hiroki, Xu Baohui, Xuan Haojun, Ge Yingbin, Wang Yan, Li Yankui, Wang Wei, Guo Jia, Zhao Sihai, Glover Keith J., Zheng Xiaoya, Liu Shuai, Inuzuka Kazunori, Fujimura Naoki, Furusho Yuko, Ikezoe Toru, Shoji Takahiro, Wang Lixin, Fu Weiguo, Huang Jianhua, Unno Naoki, Dalman Ronald L.	4. 巻 10
2. 論文標題 Recombinant Interleukin 19 Suppresses the Formation and Progression of Experimental Abdominal Aortic Aneurysms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 207-214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.121.022207	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0件

〔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
---------	---------