

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 14 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591549

研究課題名（和文） オーダーメイド医療を目指した大動脈瘤発生に関する弾性繊維形成異常の研究

研究課題名（英文） Study of elastic fiber dysplasia on aortic aneurysm outbreak aiming at tailor-made medicine.

研究代表者

鈴木 伸一（SUZUKI SHINICHI）

横浜市立大学・医学部・准教授

研究者番号：90285130

研究成果の概要（和文）：大動脈瘤は高齢者において致死的な疾患であるが、有効な内科治療は現在のところ存在しない。プロスタグランジン E2 の活性化が MMP(matrix metalloproteinase)の発現を上昇することが知られており、これが腹部大動脈瘤化に関与すると考えられている。本研究で、EP4 antagonist が MMP の活性化を防止し、大動脈壁の弾性繊維の変性を抑制することで、大動脈瘤に対する内科治療として新しい方法となりうる可能性について報告した。

研究成果の概要（英文）：Aortic aneurysm is a common but life-threatening disease among the elderly, for which no effective medical therapy is currently available. Activation of prostaglandin E2 (PGE2) is known to increase the expression of matrix metalloproteinase (MMP) and may thus exacerbate abdominal aortic aneurism (AAA) formation. An EP4 antagonist that prevents the activation of MMP and thereby the degeneration of aortic elastic fiber may serve as a new strategy for medical treatment of AAA.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：大血管外科学

1. 研究開始当初の背景

大動脈が瘤化する病態、また大動脈壁が解離する病態に対する、大動脈壁に存在する弾

性線維形成異常のメカニズムを解析し、その発生に対する予防法・治療法の開発を目指す。

近年高齢化に伴い動脈硬化性疾患が増加し、心臓血管外科領域の大動脈関連の手術数は年々増加している。日本胸部外科学会 2009 年度全国集計によると、胸部大動脈疾患の年間手術例数は 11,956 例で、このうち解離性大動脈疾患が 5,230 例、非解離性大動脈疾患が 6,726 例である。また日本血管外科学会 2010 年度全国集計では、腹部大動脈瘤の年間手術数は 8,610 例とされている。胸部大動脈解離に対する手術数は 10 年前と比較し約 2 倍に増加している。その一方、大動脈は瘤化しても基本的には無症状であり、大動脈瘤破裂により手術できずに死亡する患者数、または高齢などを理由に手術に至らなかった患者数は、手術数以上に存在する可能性がある。

遺伝性結合組織疾患である Marfan 症候群 (MFS)、Ehlers-Danlos 症候群 (EDS)、では、大動脈解離やこれに伴う大動脈瘤を高頻度に合併し、これらの疾患は大動脈中膜の弾性線維の異常が原因とされている。

一方で、胸部・腹部血管外科領域では、解離性・非解離性大動脈症例の多くは明らかな遺伝性疾患と関連がないことも知られている。全ての人において加齢とともに大動脈硬化が進行するが、限定された一部の人においてのみ動脈硬化進行の過程で大動脈の内腔が拡大して瘤化するが、大動脈瘤化のメカニズム・要因については、今のところ全く不明である。しかしながら、これらの大動脈瘤化や大動脈解離のメカニズムにも、動脈壁の中膜弾性線維の異常が関与している可能性がある。

分担研究者・横山は、これまでの研究で、プロスタグランジン E 受容体である EP4 シグナルが、動脈壁の弾性線維を構成する主要な蛋白であるエラスチンの架橋結合を促進し、不可溶性の成熟型弾性線維を形成する酵

素、リシルオキシダーゼを減少させ、弾性線維形成を抑制的に制御することを明らかにした。これは動脈壁の弾性線維形成への作用機序にかかわる重要な研究の成果である。

大動脈は瘤化しても基本的には無症状で発見は困難であるが、破裂により生命を脅かす緊急事態になって初めて明らかになることが多い。また急性大動脈解離の発生は、生命を脅かす病態であり、実際多くの命を奪っている。このため、動脈瘤および大動脈解離のメカニズムを解析し、発症前の予測・予防およびこの治療は、社会的な急務である。大動脈が瘤化する病態、また大動脈壁が解離する病態に対する、大動脈壁に存在する弾性線維形成異常のメカニズムを解析し、その発生に対する予防法・治療法の開発を目指す。

2. 研究の目的

本研究の目的は、1) 大動脈瘤化および大動脈解離を発生した大動脈壁における弾性線維の形成状態の確認。2) 弾性線維形成に関わる EP4、リシルオキシダーゼの蛋白発現の検討。3) これらより大動脈瘤化や大動脈解離のメカニズムの解析と、発症前に発症リスクを予測するシステムを確立することである。4) さらに発症リスクに基づいた予防的・治療的な対策の確立 (オーダーメイド医療) を目指したいと考えている。

この目的の研究を 2010 年から開始しており、大動脈瘤化への EP4 の役割について得た結果をすでに報告した (Plos One; May 2012, vol 7, e36724)。この研究を上記目的のもと発展させてゆく。

大動脈瘤では大多数が明らかな遺伝性疾患と関連性は指摘されていない。破裂にいたるまでは、無症状の場合が多い。破裂後は急速に生命の危機に陥り、手術不能な場合も多い。破裂後の救命も極めて困難であり、血管外科学会の 2010 年度全国集計では、腹部大

動脈瘤の手術 8610 例のうち、破裂症例の手術死亡は 16.6%で、非破裂例の 0.60%に比較して極めて高率である。またほとんどが破裂まで無症状であるため、偶然に（幸運に）発見されなければ、大動脈瘤破裂により突然死に至る可能性が高く、また現在は大動脈瘤化の後に治療される事が主たる対処法であったにすぎない。また突然と大動脈壁が裂ける急性大動脈解離のうち、上行大動脈に解離を発生する StanfordA型解離では、発症後急速に循環動態の破綻をきたし、救命には緊急手術が必要である。日本胸部外科学会の 2009 年全国統計ではこれに対する病院死亡は 12.7%と高率である。大動脈解離発生までは無症状で経過し、突然と生命の危機に瀕する重篤な疾患であり、発生のメカニズム解明による予防法の確立は重要である。

本研究の目的が達成されれば、大動脈瘤および大動脈解離発症のメカニズムから、その予測因子が明らかになり予防法や早期介入を含めた治療法の確立（オーダーメイド医療）へ繋がる多大な貢献・成果が期待出来る。新規治療薬・予防薬の開発が可能となる可能性がある。

大動脈疾患は年々増加の一途をたどっており、この疾患に早期発見と予防的治療方法が確立されることで、医学的に大きな波及効果が期待される。

3. 研究の方法

本研究では手術治療により摘出された大動脈壁をサンプルとし、EP4 シグナルが弾性線維形成の制御に及ぼす役割を明らかにし、後天性血管病変の分子機構を解明し、新しい治療を開発することを目的とする。

4. 研究成果

これまでの研究方法で順調に結果が得られ、特に、EP4 antagonist が MMP の活性

化を防止し、大動脈壁の弾性繊維の変性を抑制することで、大動脈瘤に対する内科治療として新しい方法となりうる可能性についての結果が得られ報告した。

これらに関する結果を、国内外の学会で、また英論文として報告した。

下記のごとく業績を積み重ねており、今後さらにもこの方向で研究を推進してゆく予定である。

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）

〔雑誌論文〕（計 1 件）

Yokoyama U, Ishiwata R, Jin M-H, Kata Y, Suzuki O, Jin H, Ichikawa Y, Kumagaya S, Katayama Y, Fujita T, Okumura S, Sato M, Sugimoto Y, Aoki H, Suzuki S, Masuda M, Minamisawa S, Ishikawa Y: Inhibition of EP4 signaling attenuates aortic aneurysm formation. (査読有) PLoS One, 7(5) e36724, 2012.

〔学会発表〕（計 4 件）

1. Suzuki S, Masuda M, Goda M, Katayama Y, Sakai H, Matsumoto N: Gene analysis in patients with non-syndromic aortic aneurysm and dissection. The Houston Aortic Symposium. Frontiers in Cardiovascular Diseases. The Sixth in the Series. Houston, USA 2013. 3 21

2. Katayama Y, Yokoyama U, Nemoto H, Kasama K, Suzuki S, Isomatsu Y, Uchida K, Imoto K, Ishikawa Y, Masuda M: The Role of Prostaglandin E (PGE) Receptor EP4 in Aortic Aneurysm Formation. 2012 AATS NY

aortic symposium, New York, USA
2012. 4. 27.

3. 内田敬二, 井元清隆, 安恒 亨, 南 智行,
長 知樹, 梅田悦嗣, 神尾一樹, 稲福賢司,
鈴木伸一, 益田宗孝: B 型急性大動脈解離
に対する治療の進歩. 第 42 回日本心臓血
管外科学会 (パネルディスカッション),
秋田キャッスルホテル (秋田県), 2012, 4,
18.

4. 片山雄三、横山詩子、根元寛子、笠間啓
一郎、鈴木伸一、磯松尚幸、内田敬二、井
元清隆、石川義弘、益田宗孝: 大動脈瘤形
成におけるプロスタグランジン E2 受容体
EP4 の役割の検討. 第 42 回日本心臓血管
外科学会 秋田キャッスルホテル (秋田
県) 2012. 4. 18

5. 鈴木伸一、益田宗孝、磯松尚幸、 笠間啓
一郎、片山雄三、根元寛子、井元清隆、内
田敬二、南 智行、堺 温哉, 松本直通:
非症候性大動脈疾患における遺伝子解析.
第 42 回日本心臓血管外科学会 秋田キャ
ッスルホテル (秋田県) 2012. 4. 18

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 伸一 (SUZUKI SHINICHI)
横浜市立大学・医学部・准教授
研究者番号: 90285130

(2) 研究分担者

益田 宗孝 (MASUDA MUNETAKA)
横浜市立大学・医学研究科・教授
研究者番号: 10190365

井元 清隆 (IMOTO KIYOTAKA)
横浜市立大学・市民総合医療センター・
教授

研究者番号: 40203335

内田 敬二 (UCHIDA KEIJI)
横浜市立大学・市民総合医療センター・
准教授

研究者番号: 50275062

横山 詩子 (YOKOYAMA UTAKO)

横浜市立大学・医学部・講師

研究者番号: 70404994