

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2年 6月 1日現在

機関番号：16301

研究種目：奨励研究

研究期間：2019

課題番号：19H00443

研究課題名：アレルギー疾患が動脈硬化症における新生内膜形成に及ぼす影響について

研究代表者

清井 武志 (TAKESHI Kiyoi)

愛媛大学・学術支援センター病態機能解析部門・技術専門職員

交付決定額（研究期間全体）（直接経費）：540,000 円

研究成果の概要：喘息患者では動脈硬化症が進展しやすい可能性について疫学的報告がなされている。本研究では、卵白アルブミン（OVA）誘発喘息モデルマウスの大腿動脈にポリエチレンカフを留置することでカフ誘導性血管障害を引き起こし、血管リモデリングについて評価を行った。結果として、OVA 誘発喘息モデルマウスの大腿動脈では、平滑筋細胞からなる血管新生内膜の形成増進が確認された。この新生内膜形成による血管リモデリングは、動脈硬化症の誘因となることが指摘されており、本研究結果はアレルギー疾患である喘息において動脈硬化症が進展しやすい可能性が示唆され、過去の疫学的報告結果を実験的に支持した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦において、アレルギー疾患および動脈硬化症は国民の多くが罹患する代表的な国民病であり、特にアテローム性動脈硬化症は死因の多くに関連する。一般的にアレルギー疾患と動脈硬化症はそれぞれ異なる疾患とされているが、本研究においてアレルギー疾患が動脈硬化症を促進する可能性が示唆された。今後はアレルギー疾患の治療戦略が動脈硬化症の予防につながるのかを含め、詳細なメカニズム解明を目指したい。本研究を進展させることで、新たな視点からアテローム性動脈硬化症の予防策を考案したいと考えている。

研究分野：基礎医学 薬理学 実験病理学

キーワード：アレルギー 動脈硬化症 血管リモデリング

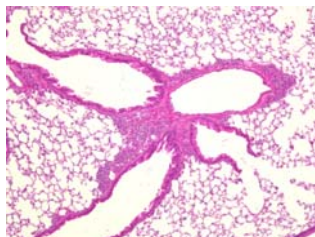
1. 研究の目的

本邦においてアレルギー疾患は国民の約 5 割が罹患し、一方で脳卒中および心筋梗塞の要因となるアテローム性動脈硬化症は死因の多くに関連する。またアレルギー疾患である喘息患者において、動脈硬化症が進展しやすい可能性がいくつかの疫学的報告により指摘されているが、これら疾病の相互関連性についての知見は乏しい。本研究は、喘息モデル動物において血管リモデリングの進展がみられるのかを明らかにし、さらにはそのメカニズム解明を目指した研究である。将来的には、アレルギー患者における治療戦略が動脈硬化症を抑制する可能性について検討したい。

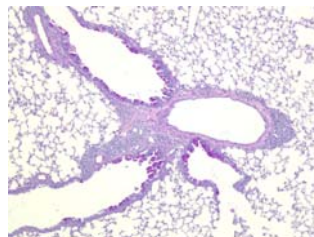
2. 研究成果

(1) OVA 誘発喘息モデルマウスの作製

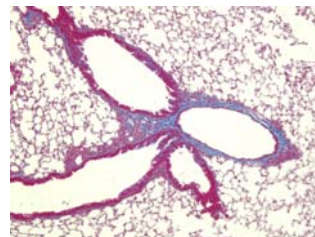
OVA 群においては血清 IgE 高値を認め、肺組織では好酸球の浸潤 (HE 染色)、杯細胞における粘液産生亢進 (PAS 染色)、線維化 (マッソントリクローム染色) をともなう組織リモデリングが認められた (写真：OVA 群肺組織)。



HE 染色



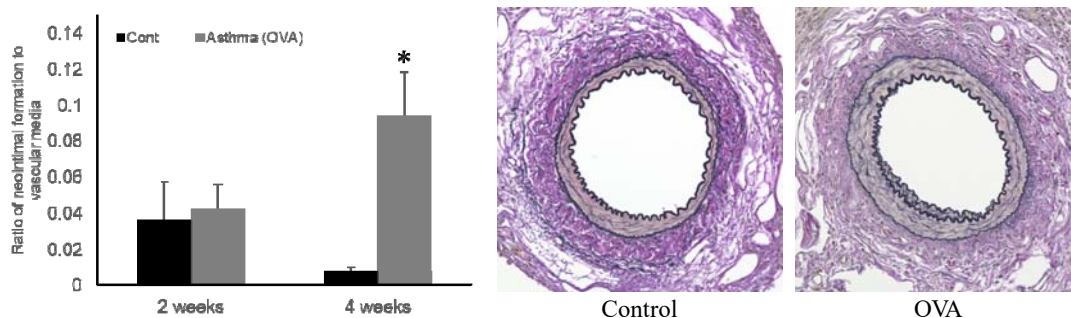
PAS 染色



マッソントリクローム染色

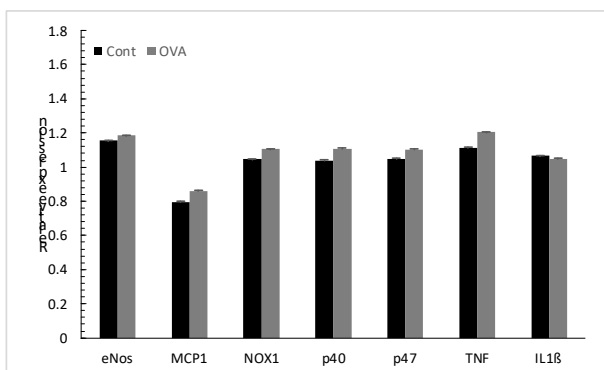
(2) 新生内膜形成の増進

OVA 群ではコントロール群と比較して、カフ留置 3 週目以降に著しい新生内膜形成増進が見られた。また血管中膜における PCNA 陽性細胞数の増加は、カフ留置 1 週目より有意傾向であり、2 週目以降に著しい増加を認めた。



(3) 血管リモデリング関連マーカーの亢進

各種血管リモデリング関連分子マーカーの遺伝子発現解析について RT-PCR 解析を行ったところ、OVA 誘発喘息モデルマウスの大腿動脈では eNOS, MCP1, NOX1, p40, p47, TNF α について発現亢進がみられた。単球の走化性因子として MCP1, 酸化ストレスの亢進に関わる NOX1, p40, p47, 炎症性サイトカインである TNF α , IL1- β は動脈硬化症を促進するとされる。これらの関連マーカーの多くについて OVA 群で亢進が認められたことから、OVA 誘発喘息モデルマウスでは血管リモデリングが進展しやすいと考えられる。しかしながら、動脈硬化症に対し抑制的に機能するとされる eNOS についても、その発現亢進がみられたことから、明確な解釈を得られておらず、現在も検討中である。



(4) 総括

長期間の喘息症状の継続が血管リモデリング関連分子の発現亢進を促し、血管平滑筋の分化・増殖による血管新生内膜形成を増進する。このことは、アレルギー疾患である喘息患者においては、動脈硬化症の罹患リスクが高いことを示唆する。したがってアレルギー疾患の適切な治療戦略が血管リモデリングの予防に有効であるかどうかを検討するとともに、そのメカニズム詳細を明らかにすることが今後の課題である。

3. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Kiyoi T, Liu S, Takemasa E, Nakaoka H, Hato N, Mogi M.

Constitutive hydrogen inhalation prevents vascular remodeling via reduction of oxidative stress.

PLoS One. 2020 Apr 17;15(4): e0227582.

〔学会発表〕(計 1 件)

清井 武志、劉 爽、茂木 正樹

FFN206 を用いたマスト細胞のハイスループットイメージング解析法の開発

第 72 回薬理学会西南部会 2019 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

4. 研究組織

研究協力者

研究協力者氏名：茂木 正樹 劉 爽

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。