

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17733

研究課題名(和文)免疫の司令塔T細胞に着目した大動脈解離の病態解明と薬物療法の開発

研究課題名(英文) Pathology of aortic dissection with T cells immune control tower and medicine development

研究代表者

眞島 涼平 (majima, ryohei)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：60811073

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)：本研究は免疫の司令塔であるT細胞に着目し、解離の病態との関連を調査した。我々は α -アミノプロピオニトリルおよびアンジオテンシンIIの持続注入により大動脈解離のマウスモデルを作成した。免疫抑制分子Sykの阻害薬を投与した解離モデルマウスの大動脈組織に対して遺伝子解析を行った。その結果、制御性T細胞のマスター転写因子であるFoxp3が有意に抑制されていた。傍大動脈脂肪組織に対する遺伝子解析により解離発症前に傍大動脈脂肪組織では顕著な免疫応答の変動が起こっていた。解離病態において大動脈組織と傍大動脈脂肪組織は空間的に近接しており、1つの免疫応答システムとして働いていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大動脈解離は大動脈中膜が突然断裂する致死性の疾患である。社会的責任が大きくなる50代以上の男性に多く発症し、突然死を来すことがあるが、外科的治療の他に積極的な内科治療は存在しない。本研究の結果により、解離刺激条件下において、Foxp3は解離に抑制的に働く可能性があること、解離病態において大動脈組織と傍大動脈脂肪組織は1つの免疫応答システムとして働いていることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study focused on T cells immune control tower, and investigated the relationship with the pathology of aortic dissociation (AD). We created a mouse model of AD by continuous infusion of α -aminopropionitrile and angiotensin II. We performed genetic analysis on aortic tissue of AD mouse model treated the immunosuppressive molecule Syk inhibitor. As a result, Foxp3, a master transcription factor of regulatory T cells, was significantly suppressed. We found that immune response changed in para-aortic adipose tissue before AD onset in genetic analysis of para-aortic adipose tissue. It was suggested that the aortic tissue and the para-aortic adipose tissue are spatially close to each other in AD pathology, and function in immune response system.

研究分野：循環器内科

キーワード：T細胞 大動脈解離 Foxp3 脂肪組織

1. 研究開始当初の背景

大動脈解離は大動脈中膜が突然断裂する致死疾患である。社会的責任が大きくなる 50 代以上の男性に多く発症し、突然死を来すため社会的な影響も大きい。致死合併症が予見される場合に人工血管置換術が行われるが、治療を施しても解離部の瘤化、破裂、末梢虚血など種々の合併症を起こす。解離の病態はほとんど解明されておらず、積極的な内科療法は存在しない。

我々はマウス解離モデルを開発し、機械的ストレス応答分子 FAK (接着斑キナーゼ) の阻害薬が大動脈解離を効果的に抑制することを見出した。遺伝子発現解析を行ったところ、FAK 阻害薬投与は主に T 細胞および B 細胞の分化・成熟過程を抑制するとの結果を得た。この結果は解離病態に獲得免疫が関与する可能性を示唆し、液性免疫の役割を検討したところ、ヒトおよびマウス解離組織には B 細胞の集簇を認めた。解離刺激を加えたマウス大動脈では、発症前から解離好発部位に IgG が集積しており、B 細胞欠損マウスでは解離が強く抑制された。次に免疫抑制薬ラパマイシンをマウスに投与したところ、解離の発症が完全に阻止されるという驚くべき結果を得た。ラパマイシンの主要な作用標的は T 細胞である。また、解離病態において重要な役割を果たすマクロファージは細胞性免疫を担い、B 細胞は液性免疫の中核である。これらのことから我々は、「免疫の司令塔」である T 細胞が解離病態に関わるとの全く新しい着想を得た。

2. 研究の目的

本研究の目的は、T 細胞の機能に着目して大動脈解離の病態を解明することである。

3. 研究の方法

我々は、浸透圧ポンプを用いて β -アミノプロピオニトリル、コラーゲン架橋阻害剤、およびアンジオテンシン II (BAPN + AngII) を持続注入する方法で解離のマウスモデルを作成した (図 1)。



図 1. 解離モデルマウス

4. 研究成果

免疫抑制因子 Syk の阻害薬 R788 の効果

免疫制御因子 Syk の阻害薬 R788 を解離モデルマウスに投与し効果を検討した。R788 投与群では vehicle 投与群と比較して観察期間中に大動脈解離に起因する大動脈破裂・突然死が有意に多く、解離病変もより重症であった (図 2)。Syk 阻害薬を投与した解離モデルマウスのトランスクリプトーム解析では制御性 T 細胞のマスター転写因子である Foxp3 が有意に抑制されており、この結果は定量的 RT-PCR でも確認された。

免疫系の応答性を検討するために IL-6 の濃度を血清および大動脈組織で定量解析した。血清および大動脈 IL-6 は解離刺激で上昇した。Syk 阻害薬は血清 IL-6 を抑制したが、大動脈組織 IL-6 を上昇させるという相反する効果を示した。これらのことから、全身と局所では免疫応答が異なる場合があり、Syk はそのバランスを制御していることが示唆された。

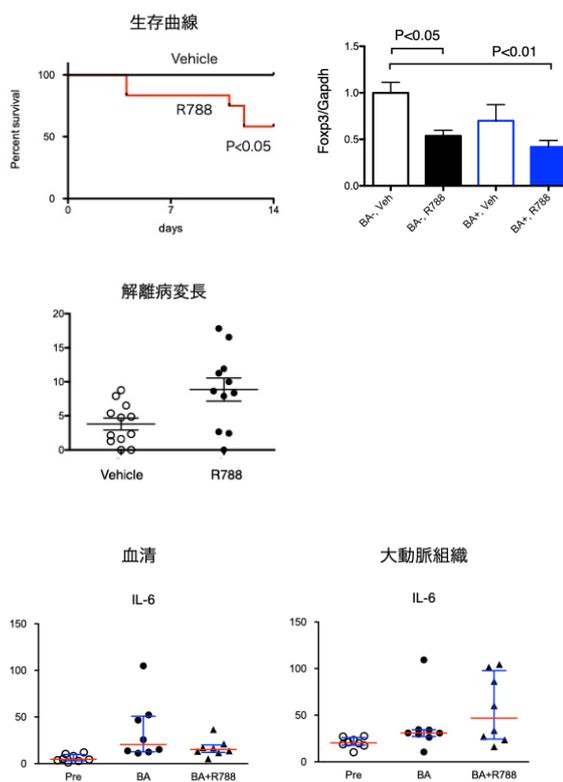


図 2. Syk 阻害薬の効果

局所免疫応答をより詳細に検討するために、大動脈脈周囲の脂肪組織でトランスクリプトーム解析を実施した。解離刺激後の傍大動脈脂肪組織では解離発症前に顕著な免疫応答の変動が起こっており、解離病態において大動脈組織と傍大動脈脂肪組織は 1 つの免疫応答システムとして働いていることが示唆された。

ヒト解離組織での免疫応答

大動脈解離病態において、免疫系がどのような応答をしているかは明らかにされていない。大動脈解離 10 症例の手術標本から組織マイクロアレイを作成し、各種免疫細胞のマーカーの免疫染色を行い T 細胞サブセットを中心とした解析を行った (図 3)。

Th1 細胞は M1 マクロファージと、Th2 細胞は M2 マクロファージおよび B 細胞と強い相関を示した。Treg 細胞は、Th1、Th2、M1、M2、好中球の全てと相関関係を示した。Treg 細胞との相関について Th1、Th2 の間に相違を認めなかった。解離先進部分では M1/M2 比が高く組織破壊活性が高いと思われた。これらの相関関係は古典的な獲得免疫系制御機構と合致しており、解離病態における組織破壊に T 細胞を中心とした免疫系の制御が関与することが示唆された。

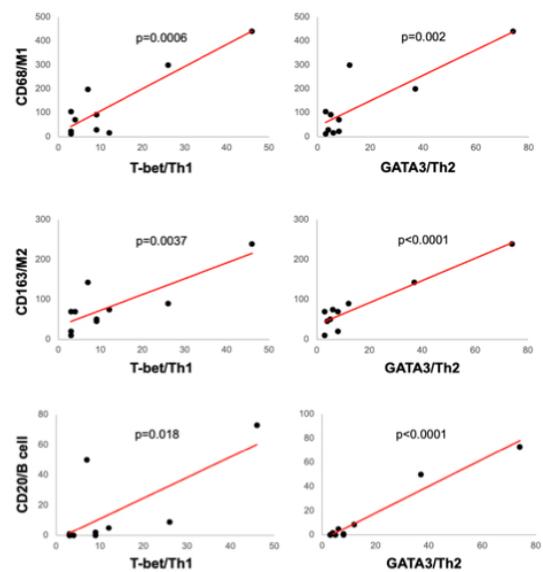
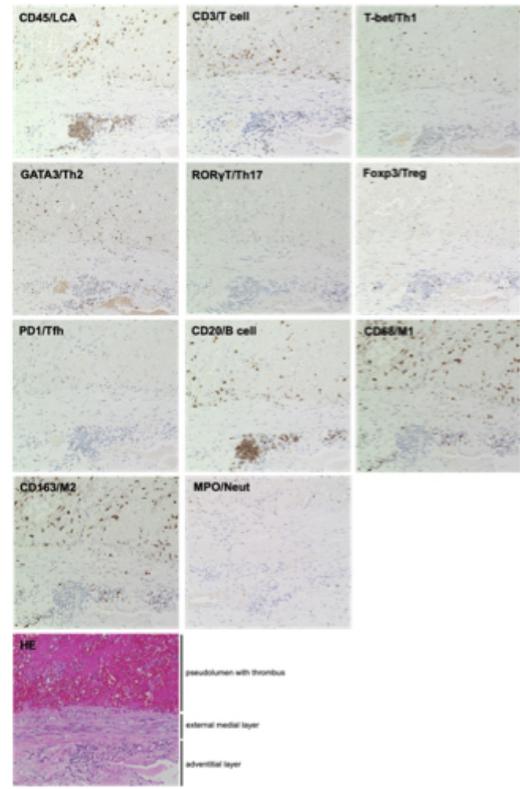


図 3. ヒト解離組織の免疫応答

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Aoki H, Majima R, Hashimoto Y, Hirakata S, Ohno-Urabe S	4. 巻 77
2. 論文標題 Ying and yang of stat3 in pathogenesis of aortic dissection.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cardiol	6. 最初と最後の頁 471-474
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jjcc.2020.10.010	査読の有無 無
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 Hayashi-Hori Makiko, Aoki Hiroki, Matsukuma Miho, Majima Ryohei, Hashimoto Yohei, Ito Sohei, Hirakata Saki, Nishida Norifumi, Furusho Aya, Ohno-Urabe Satoko, Fukumoto Yoshihiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Therapeutic Effect of Rapamycin on Aortic Dissection in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3341~3341
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21093341	査読の有無 無
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 Ito Sohei, Hashimoto Yohei, Majima Ryohei, Nakao Eichi, Aoki Hiroki, Nishihara Michihide, Ohno-Urabe Satoko, Furusho Aya, Hirakata Saki, Nishida Norifumi, Hayashi Makiko, Kuwahara Koichiro, Fukumoto Yoshihiro	4. 巻 15
2. 論文標題 MRTF-A promotes angiotensin II-induced inflammatory response and aortic dissection in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0229888
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0229888	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Ryohei Majima, Hiroki Aoki, Yohei Hashimoto, Makiko Hayashi, Sohei Ito, Satoko Ohno-Urabe, Yoshihiro Fukumoto
2. 発表標題 Focal Adhesion Kinase Promotes Tissue Destruction in Aortic Dissection in Mice
3. 学会等名 Basic Cardiovascular Sciences 2020 Scientific Sessions
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中尾英智、青木浩樹、眞島涼平、橋本洋平、柴田怜、林真貴子、大野-浦部聡子、古荘文、西田憲文、平方佐季、福本義弘
2. 発表標題 大動脈解離病態における細胞老化の関与
3. 学会等名 第130回 日本循環器学会九州地方会(2021年6月26日:沖縄、オンライン)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 E. Nakao, H. Aoki, R. Majima, Y. Hashimoto, R. Shibata, M. Hayashi, S. Ohno-Urabe, A. Furusho, N. Nishida, S. Hirakata and Y. Fukumoto
2. 発表標題 The role of cellular senescence in aortic dissection
3. 学会等名 The 5th JCS Council Forum on Basic Cardiovascular Research (2021年9月11日-12日:大阪、オンライン)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 E. Nakao, H. Aoki, R. Majima, Y. Hashimoto, R. Shibata, M. Hayashi, S. Ohno-Urabe, A. Furusho, N. Nishida, S. Hirakata and Y. Fukumoto
2. 発表標題 The role of cellular senescence in aortic dissection
3. 学会等名 ESC Congress 2021, London, UK, October 27 - 30, 2021(国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 R. Majima, H. Aoki, R. Shibata, E. Nakao, Y. Hashimoto, M. Hayashi, S. Ito, S. Ohno-Urabe, and Y. Fukumoto
2. 発表標題 Involvement of FAK in aortic dissection: potential role in aortic interstitial cells
3. 学会等名 ESC Congress 2021, London, UK, October 27 - 30, 2021(国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 E. Nakao, H. Aoki, R. Majima, Y. Hashimoto, R. Shibata, M. Hayashi, S. Ohno-Urabe, A. Furusho, N. Nishida, S. Hirakata and Y. Fukumoto
2. 発表標題 The Role of Cellular Senescence in Aortic Dissection
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2021, Boston, USA, November 13 - 15, 2021(国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryohei Majima, Hiroki Aoki, Ryo Shibata, Eichi Nakao, Yohei Hashimoto, Makiko Hayashi, Sohei Ito, Satoko Ohno-Urabe, and Yoshihiro Fukumoto
2. 発表標題 The role of FAK in murine model of aortic dissection
3. 学会等名 The 86th Annual Scientific Meeting of the JCS, March 11 - 13, 2022
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 西田憲史, 中尾英智, 橋本洋平, 眞島涼平, 伊東壮平, 青木浩樹	4. 発行年 2021年
2. 出版社 エル・アイ・シー	5. 総ページ数 280-289
3. 書名 マウス大動脈解離モデル. モデル動物の作製と利用-循環器疾患2021.	

〔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
---------	---------