

平成 27 年 6 月 14 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870553

研究課題名(和文)大動脈瘤発生のメカニズム解明による新たな大動脈瘤破裂予測因子の発見

研究課題名(英文)The discovery of a new predictor of aortic aneurysm rupture

研究代表者

田爪 宏和 (Tazume, Hirokazu)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10648273

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：拡大や破裂の予測が困難である腹部大動脈瘤病態において、Angiotensin-like protein 2 (Angpt12)をその予測因子として、臨床応用へ展開することを目的として本研究を行った。

その結果、腹部大動脈瘤病態における重要な促進因子であるタバコの主成分「ニコチン」がAngpt12の発現を促進し、炎症性サイトカインやマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)9の発現上昇を来し腹部大動脈瘤形成につながることを初めて明らかにすることができた。今後、患者血清中のAngpt12濃度と大動脈瘤径および喫煙歴との関連性等についてさらなる研究が必要である。

研究成果の概要(英文)：Molecular mechanism in the development of AAA has not been elucidated well. Clinical studies indicate a significant association between cigarette smoking and aortic aneurysm development, and that the duration of time smoked parallels elevated AAA risk. In this study, we examined whether increased Angpt12 expression links cigarette smoking with AAA progression. Our studies demonstrate that nicotine accelerates AAA progression by altering expression levels of Angpt12 and MMP-9 activity in the aneurysmal vessel wall. Thus, Angpt12 is a potential target for use in novel prevention and treatment strategies against AAA.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：腹部大動脈瘤 慢性炎症

1. 研究開始当初の背景

大動脈瘤は無症状のまま増大し破裂によって初めて発見されることも多いため、わが国における成人男性の主要な突然死の原因の一つとして知られている。

大動脈瘤患者数は、ライフスタイルの欧米化・長寿社会の到来に伴い年々増加する一方である。近年、血管内治療(ステントグラフト)の普及により、破裂前に発見された症例では従来の手術療法以外に、低侵襲治療も享受できるようになったが、依然として破裂による死亡症例は減少しておらず、血管内治療が成功したにも関わらず大動脈瘤径が大きくなり破裂に至る症例も少なからず報告されている。

また破裂前に診断がついた場合でも、大動脈瘤径が小さいものについては現在のガイドラインでは血管内治療も外科的手術も適応とされず定期的な検査を行うことが推奨されている。これは破裂に対する精神的な恐怖、度重なるCTによる被曝に加え、諸検査を行うための医療費の面からも問題である。

大動脈瘤の進展や破裂を予測する新規マーカーを発見できれば、大動脈瘤患者に適切なタイミングで治療を提供できるようになるとともに、血管内治療を行った大動脈瘤の再拡大に対するフォローアップも簡便にすることができ、大きなメリットとなる。

現在、モデル動物を用いた解析や、ヒト大動脈瘤組織サンプルを用いた網羅的遺伝子発現解析、ARB投与の臨床試験などが盛んに行われているところであるが、残念ながら臨床現場で使用できるような成果は非常に少ない。

2. 研究の目的

大動脈瘤の破裂や拡大の予測が困難である背景には、そもそも大動脈瘤発生・進展の詳細な機序が、未だ不明であるという点が大きい。

研究代表者はこれまで、肥満病態や動脈硬化における基盤病態として注目されている「慢性炎症」の重要な鍵因子であるAngiopoietin-like protein 2(Angptl2)について研究を行ってきた。特に腹部大動脈瘤において、Angptl2が動脈壁における慢性炎症を増悪させることで血管壁構造の破壊や瘤拡大に寄与していることを明らかにした。

本研究の目的は、大動脈瘤患者の検体およびモデルマウスを分子生物学的手法で解析し大動脈瘤発生の機序をさらに詳細に解明することで、Angptl2を大動脈瘤径の拡大あるいは破裂の予測因子として臨床応用へ展開するための研究基盤を確立することである。

3. 研究の方法

(1)腹部大動脈瘤モデルマウスを用いた解析

腹部大動脈瘤モデルマウスを作製し、経時的に大動脈を採取し、Angptl2・MMP-9・MMP-2および他の炎症関連サイトカイン遺伝子の発現変化をリアルタイムPCR法、ウェスタンブロット法およびザイモグラフィーにより解析した。

浸潤細胞の同定や血管壁構造の破壊の進行については、免疫組織学的手法を用いて解析を行なった。

(2)腹部大動脈瘤患者血清中のAngptl2濃度と危険因子との関連性の解析

倫理委員会の許可のもと患者からの文書での同意を得て、腹部大動脈瘤患者の血液および大動脈瘤壁の一部を用いて、患者血清中のAngptl2濃度と大動脈瘤径や喫煙歴・高血圧症の有無などの背景因子に加え、他の炎症マーカーとの相関について解析を行なった。

4. 研究成果

これまで疫学的に、腹部大動脈瘤の病態進展・増悪に、「喫煙」が影響していることが知られていたが、その詳細な機序は分かっていなかった。

今回の研究によって、喫煙がAngptl2を介して炎症性サイトカインやMMPの発現上昇を促進し、大動脈瘤形成につながることを明らかにすることができた。

具体的には、タバコの主成分であるニコチンを遺伝子改変マウスに投与したものを、経時的に解析した。

コントロール群に比べ、ニコチン投与群において大動脈血管壁におけるAngptl2の発現が有意に上昇した。

ニコチン投与群においてはAngptl2発現上昇に加え、炎症性サイトカインおよびマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の発現上昇を来たしていた。

この実験は、すでに腹部大動脈瘤を形成することが知られているアンジオテンシンを投与した群においてもおこなったが、アンジオテンシン群においては、炎症性サイトカインの発現を認めるものの、Angptl2発現の有意な上昇は認めなかった。

これまでの研究では、血管壁に浸潤したマクロファージの分泌するAngptl2が、炎症性サイトカインの分泌およびマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)のうち特にMMP-9を介して腹部大動脈瘤病態形成に寄与していることを解明していたが、炎症細胞の血管壁への浸潤及びAngptl2の発現がどのように誘導されるのか不明であった。

今回の研究によって、「喫煙」によるニコチンがAngptl2発現を上昇させる動脈瘤形成のきっかけとなることが示唆された。

なお、大動脈瘤患者血清中のAngptl2濃度と大動脈瘤径および喫煙歴との関連性については、検体数の関係から本研究期間では統

計学的解析を行うことができなかったが、関連性を示唆する傾向は得られつつある。

引き続きの課題としてさらなる研究を進めることとしている。

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 2 件)

Horio E., Kadomatsu T., Miyata K., Arai Y., Hosokawa K., Doi Y., Ninomiya T., Horiguchi H., Endo M., Tabata M., Tazume H., Tian Z., Takahashi O., Terada K., Takeya M., Hao H., Hirose N., Minami T., Suda T., Kiyohara Y., Ogawa H., Kaikita K., and Oike Y.

Role of endothelial cell-derived Angptl2 in vascular inflammation leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 34:790-800, 2014 (査読あり)
doi: 10.1161/ATVBAHA.113.303116.

Tian Z., Miyata K., Tazume H., Sakaguchi H., Horio E., Kadomatsu T., Takahashi O., Komohara Y., Araki K., Hirata Y., Tabata M., Takanashi S., Takeya M., Hao H., Sata M., Shimabukuro M., Kawasuji M., and Oike Y.

Perivascular adipose tissue-derived angiopoietin-like protein 2 (Angptl2) accelerates the neointimal hyperplasia after endovascular injury. *J Mol Cell Cardiol.* 57:1-12, 2013 (査読あり)
doi: 10.1016/j.yjmcc.2013.01.004

[学会発表](計 1 件)

Hirokazu Tazume, Keishi Miyata, Mitsuhisa Tabata, Eiji Horio, Hisashi Sakaguchi, Hiroyuki Hao, Michio Kawasuji, and Yuichi Oike

Angiopoietin-like protein2 (Angptl2) contributes to the development of aortic aneurysm through increasing the chronic inflammation in aortic walls.

The 21st annual meeting of the Asian society for cardiovascular and thoracic surgery
2013年04月06日

神戸国際会議場
兵庫県 神戸市

[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:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等
熊本大学大学院 分子遺伝学分野
<http://molegene.kumamoto-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

田爪 宏和 (Tazume, Hirokazu)
熊本大学・医学部附属病院 心臓血管外科・助教
研究者番号: 10648273

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

尾池 雄一 (Oike, Yuichi)
熊本大学大学院・生命科学研究部・分子遺伝学分野・教授
研究者番号: 90312321

宮田 敬士 (Miyata, Keishi)
熊本大学大学院・生命科学研究部・免疫アレルギー血管病態学寄附講座・特任准教授
研究者番号: 50398228

田 哲 (Tian, Zhe)
熊本大学大学院・生命科学研究部・分子遺
伝学分野・研究員
研究者番号： 80723890

川筋 道雄 (Kawasuji, Michio)
熊本大学大学院・生命科学研究部・心臓血
管外科学・教授
研究者番号： 40135067

(4)研究協力者

堀尾 英治 (Horio, Eiji)