

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：17201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16653

研究課題名（和文）頸動脈プラーク新生血管におけるペリサイトの機能解明と新規治療法の開発

研究課題名（英文）Possible involvement of pericytes in intraplaque hemorrhage of carotid artery stenosis

研究代表者

緒方 敦之（Ogata, Atsushi）

佐賀大学・医学部・助教

研究者番号：10404138

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：頸動脈狭窄症の進行したプラーク内には新生血管が形成される。新生血管から出血を起こすと血管内腔へ血栓が進展し、脳梗塞（脳塞栓症）を発症する。また、プラーク内出血を有する病変は狭窄が高度でなくとも、脳塞栓症を来しやすいことから臨床上大きな問題である。これまでの報告では、必ずしも新生血管の数が多ければプラーク内出血が強いというわけではなかった。そこでプラーク内新生血管の脆弱性が出血に関与するのではないかと考えた。プラーク内出血が高度なものはペリサイトを有する新生血管が有意に少なく、新生血管ペリサイトの減少もしくは形成不全はプラーク内出血に関与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特にプラーク内出血を有する病変は狭窄が高度でなくとも、脳塞栓症を来しやすいことから臨床上大きな問題である。頸動脈プラーク内出血と新生血管のペリサイトに着目した報告はこれまでなかった。本研究では、新生血管ペリサイトの減少もしくは形成不全はプラーク内出血に関与している可能性が示唆された。ペリサイトをターゲットとした治療によって、頸動脈プラーク内出血の制御が期待できる。このことはライフスタイルの変化や高齢化の影響によって、頸動脈狭窄症が増加している我が国において大変意義深いと考えられる。

研究成果の概要（英文）： Intraplaque hemorrhage (IPH) is most often caused by the rupture of neovessels; however, the factors of intraplaque neovessel vulnerability remain unclear. In this study, the authors focused on pericytes and aimed to investigate the relationship between IPH and pericytes.

53 patients with 56 carotid artery stenoses were eligible for study inclusion. Among the 56 stenoses, 37 lesions had high IPH and 19 had low IPH. The number of CD34-positive neovessels was equivalent between the two groups. However, the densities of NG2- and CD146-positive neovessels were significantly lower in the high IPH group than in the low IPH group. Plaques with high IPH are associated with fewer pericytes in the intraplaque neovessels.

研究分野：脳血管障害

キーワード：頸動脈 頸動脈狭窄 ペリサイト 脳血管障害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

頸動脈狭窄症に起因する脳梗塞は、ライフスタイルの変化や高齢化の影響によって増加している。頸動脈狭窄症においては、プラークの不安定化によって脳塞栓症を発症することがよく知られている。特に、プラーク内出血を有する病変は狭窄が高度でなくとも、脳塞栓症を来しやすいことから臨床で大きな問題である。プラーク内出血は新生血管の破綻によって生じる。我々はこれまで、出血を合併したプラークは HIF-1、VEGF が有意に高発現しており、局所の低酸素状態にあることを報告した (J Neurosurg. 2017)。しかし、新生血管の数とプラーク内出血の程度との相関はみられなかった。そこでプラーク内新生血管の脆弱性が出血に関与するのではないかと考え、新生血管のペリサイトに着目した。頸動脈プラーク内出血と新生血管のペリサイトに着目した報告はこれまでなかった。

2. 研究の目的

頸動脈プラークにおける出血と新生血管ペリサイトに関連があるかについて調べる。

3. 研究の方法

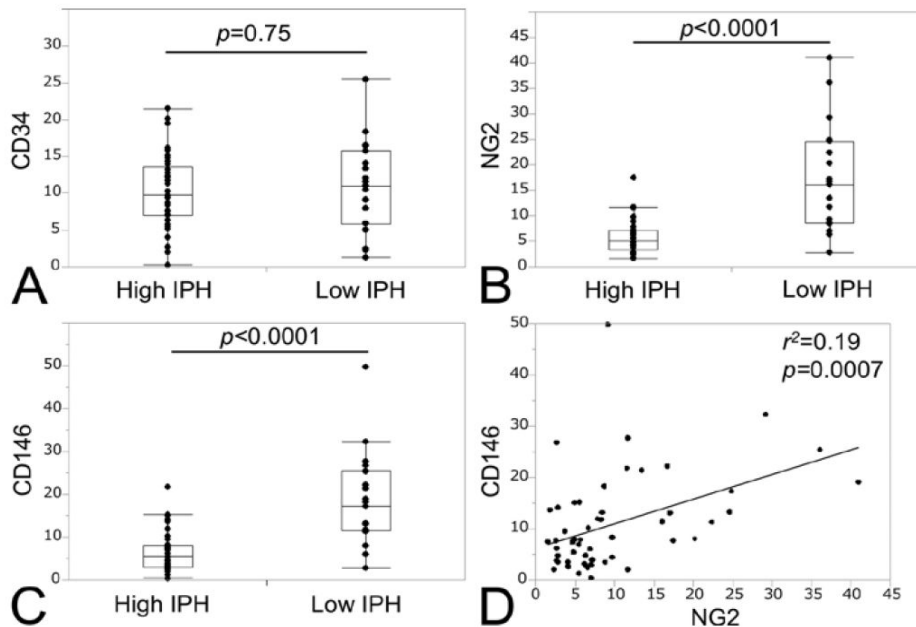
頸動脈内膜剥離術にて摘出したプラークを免疫組織化学的に検討した。プラーク内出血については、Glycophorin A 抗体、新生血管の内皮細胞は CD34 抗体、新生血管ペリサイトは NG2 および CD146 抗体を用いて検討した。プラーク内出血の占める面積によって、プラーク内出血重度・軽度の 2 群に分け、新生血管の数を調べた。ペリサイトを有する新生血管とペリサイトを欠く新生血管径を計測した。

4. 研究成果

頸動脈内膜剥離術を受けた 56 例 (うち症候性は 43 例) を対象とした。プラーク内出血重度が 37 例、軽度が 19 例であった。

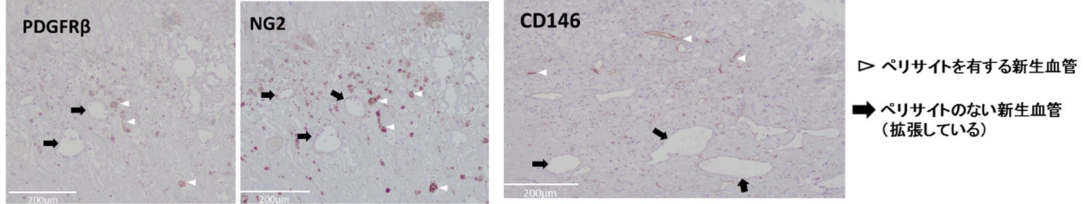
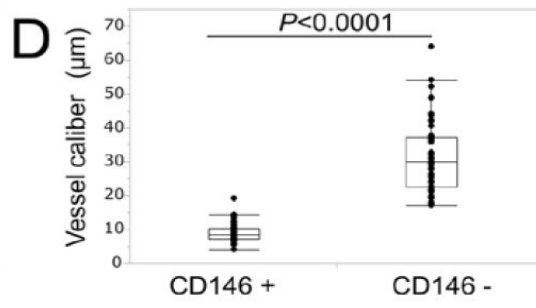
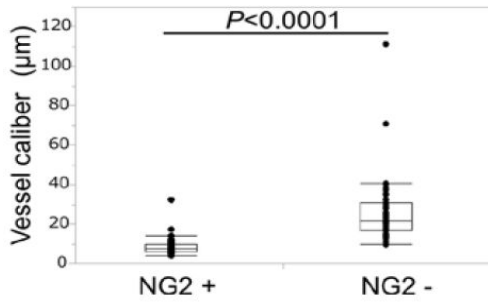
(1) プラーク内出血が重度な例は新生血管ペリサイトが少ない

両群において血管内皮に覆われた新生血管数に差はなかった。ペリサイトに覆われた新生血管数は、プラーク内出血重度例で有意に少なかった。また、ペリサイトのマーカーである NG2 と CD146 陽性新生血管数は相関していた。



(2) ペリサイトを欠く新生血管は拡張している

ペリサイトを有する新生血管とペリサイトを欠く新生血管径を比較した。ペリサイトを欠く新生血管は有意に拡張していた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Tanaka T, Ogata A, Masuoka J, Mizokami T, Wakamiya T, Nakahara Y, Inoue K, Shimokawa S, Yoshioka F, Momozaki N, Sakata S, Abe T. | 4. 巻 130 |
| 2. 論文標題 Possible involvement of pericytes in intraplaque hemorrhage of carotid artery stenosis. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Neurosurg | 6. 最初と最後の頁 1971-1977 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3171/2018.1.JNS171942. | 査読の有無 有 |
| 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 Ogata A, Oho K, Matsumoto N, Masuoka J, Inoue K, Koguchi M, Yoshioka F, Abe T. | 4. 巻 161 |
| 2. 論文標題 Stabilization of vulnerable carotid plaques with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Acta Neurochir (Wien) | 6. 最初と最後の頁 597-600 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00701-019-03825-4. | 査読の有無 有 |
| 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 Ebashi R, Ogata A, Nishihara M, Inoue K, Yoshioka F, Takase Y, Masuoka J, Yakushiji Y, Irie H, Hara H, Abe T. | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Significance of simulated conventional images on dual energy CT after endovascular treatment for ischemic stroke. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Neurointerv Surg | 6. 最初と最後の頁 898-902 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/neurintsurg-2018-014486. | 査読の有無 有 |
| 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 Koguchi M, Nakahara Y, Ebashi R, Ogata A, Shimokawa S, Masuoka J, Abe T. | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Status epilepticus induced by treatment with dopamine agonist therapy for giant prolactinoma: a case report. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Med Case Rep | 6. 最初と最後の頁 18-18 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13256-018-1939-x | 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 Ogata A, Suzuyama K, Ebashi R, Takase Y, Inoue K, Masuoka J, Yoshioka F, Nakahara Y, Abe T | 4. 巻 161 |
| 2. 論文標題 Association between extracranial internal carotid artery tortuosity and thromboembolic complications during coil embolization of anterior circulation ruptured aneurysms | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Acta Neurochir (Wien) | 6. 最初と最後の頁 1175-1181 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00701-019-03903-7. | 査読の有無 有 |
| 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 Ogata A, Wakamiya T, Nishihara M, Tanaka T, Mizokami T, Masuoka J, Momozaki N, Sakata S, Irie H, Abe T | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Association between Pericytes in Intraplaque Neovessels and Magnetic Resonance Angiography Findings | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci. | 6. 最初と最後の頁 1980 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21061980 | 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 Ogata A, Ebashi R, Suzuyama K, Okamoto H, Takase Y, Masuoka J, Nakahara Y, Inoue K, Abe T | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Transbrachial Angioplasty and Stenting without Crossing the Aortic Arch for Right Carotid Artery Stenosis Patients with Complex Aortic Plaques | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Neuroendovascular Therapy | 6. 最初と最後の頁 309-313 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5797/jnet.tn.2017-0093 | 査読の有無 有 |
| 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2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 緒方敦之 |
| 2. 発表標題 頸動脈狭窄症のプラーク内出血におけるペリサイト関与の可能性 |
| 3. 学会等名 第42回日本脳卒中学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 緒方敦之 |
| 2. 発表標題 頸動脈狭窄症ブランク内出血におけるペリサイトと薬剤療法の関連性 |
| 3. 学会等名 第76回 日本脳神経外科学会学術総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

〔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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|