

令和 6 年 6 月 1 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K08751

研究課題名(和文) 腹部大動脈瘤拡大におけるHelicobacter Cinaedi菌の関与の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the Involvement of Helicobacter Cinaedi Bacteria in the Expansion of Abdominal Aortic Aneurysms

研究代表者

菅原 宏文 (Sugawara, Hirofumi)

東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：60451572

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)：腹部大動脈瘤は、進行性に拡大し破裂に至る致死性の疾患である。動脈硬化性の慢性炎症がその拡大進展に関連している可能性が高く、以前の報告から何らかの病原体の持続的な感染が腹部大動脈瘤の成因に関与していることが示唆される。当研究は、感染性腹部大動脈瘤の原因菌の一つであるH.cinaedi菌に着目した。腹部大動脈瘤壁よりDNAを抽出し、Nested PCR法を用いてH.cinaedi遺伝子の存在の解析を行った。その結果、感染性ではない動脈硬化性腹部大動脈瘤壁の約20%に遺伝子レベルではあるが、H.cinaedi遺伝子が存在することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腹部大動脈瘤は、進行性に拡大し破裂に至る致死性の疾患である。治療法は手術療法のみで、内科的治療は確立されていない。手術治療は侵襲が大きく、内科的に瘤の拡大や破裂の予防が可能となれば、その福音は非常に大きい。本研究で、動脈硬化に関与すると報告されているH.cinaediが瘤壁に存在することが明らかになった。今後、H.cinaedi動脈瘤拡大の機序を明らかにする必要があるが、抗生剤などによる内科的治療の可能性が出てきたことは非常に意義があることである。

研究成果の概要(英文)：Abdominal aortic aneurysms are lethal diseases that progressively expand and lead to rupture. There is a high likelihood that chronic inflammation associated with arteriosclerosis is related to their expansion and progression, and previous reports suggest that persistent infection by some pathogens may be involved in the etiology of abdominal aortic aneurysms. We focused on H. cinaedi bacteria, one of the causative agents of infectious abdominal aortic aneurysms. DNA was extracted from the wall of the abdominal aortic aneurysm, and the presence of H. cinaedi genes was analyzed using the Nested PCR method. As a result, it was revealed that approximately 20% of the walls of non-infectious arteriosclerotic abdominal aortic aneurysms contain H. cinaedi at the genetic level.

研究分野：血管外科学

キーワード：H.cinaedi aortic aneurysm

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腹部大動脈瘤は、進行性に拡大し破裂に至る致死性の疾患である。治療法は手術療法のみで、内科的治療は確立されていない。手術治療は侵襲が大きく、内科的に瘤の拡大や破裂の予防が可能となれば、その福音は非常に大きい。腹部大動脈瘤患者は冠動脈疾患・脳血管疾患などの動脈硬化性疾患を合併していることが多い。病理学的にも動脈硬化性の慢性炎症がその拡大進展に関連している可能性が高い。動脈瘤拡大進展の機序の一つに歯周病菌による慢性炎症を挙げる報告や、動物実験でのマクロライド系やテトラサイクリン系の抗生物質が腹部大動脈瘤の拡大を抑制したという複数の報告があり、何らかの病原体の持続的な感染が腹部大動脈瘤の成因に関与していることが示唆される。

2. 研究の目的

当研究は、感染性腹部大動脈瘤の原因菌の一つである *H.cinaedi* 菌が、動脈硬化性の腹部大動脈瘤の発症や拡大に関与しているかどうかを解明し、内科的治療法を確立をめざすものである。

3. 研究の方法

これまで保存してきた腹部大動脈瘤壁より human DNA を抽出し、Nested PCR 法を用いて *H.cinaedi* 遺伝子の存在の解析を行う。 *H.cinaedi* 陽性動脈瘤壁検体を用いて、*H.cinaedi* 特異的抗体を用いた免疫組織学的検討を行う。

4. 研究成果

2020 年度は、これまで保存してきた腹部大動脈瘤壁より DNA を抽出し、*H.cinaedi* を得意的に検出する Nested PCR 法を用いて *H.cinaedi* 遺伝子の存在の解析を行った (図 1)。

Table 1. Nucleotide sequences of primers used in this study.

| Gene name (accession number) | | Forward primer (5' to 3') | Reverse primer (5' to 3') | Annealing temp. | Product size |
|------------------------------|------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|--------------|
| <i>cdtB</i> (NC_020555.1) | First PCR | GGCTCTTCGGCAACATCTGA | CAGCTGCAATAAAGCGTTC | 60°C | 637-bp |
| | Nested PCR | GGATTTAGGCTCTCGTCT | CTCCAGAGTCCCTATCAC | 60°C | 432-bp |
| <i>ACTB</i> (NG_007992.1) | | AGAGCTACGAGCTGCCTGAC | AGCACTGTGTTGGCGTACAG | 60°C | 279-bp |

その結果、感染性ではない動脈硬化性腹部大動脈瘤壁の約 20%に遺伝子レベルではあるが、*H.cinaedi* 遺伝子が存在することを明らかにした。(図 2) 2021 年度より、*H.cinaedi* 陽性動脈瘤壁検体を用いて、*H.cinaedi* 特異的抗体を用いた免疫組織学的検討を行ったが検出はできなかった。これまでの成果については 2023 年に論文を発表した。(Presence of *Helicobacter cinaedi* in Atherosclerotic Abdominal Aortic Aneurysmal Wall, The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2023)

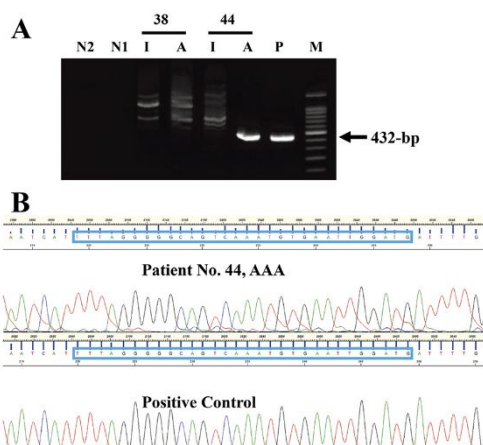


Fig. 2. Detection of *Helicobacter cinaedi* DNA by nested PCR, followed by nucleotide sequencing analysis.

Table 2. Clinical characteristics and results of the nested PCR of the 39 patients analyzed in this study.

| | Nested PCR | | P-value |
|---------------------------------------|-----------------|--------------------|---------|
| | Positive: n = 9 | Negative: n = 30 | |
| Age (years) | 72 [68-75.5] | 69.5 [67.75-76.25] | 0.76 |
| Sex (Male) | 8 | 25 | 1.0 |
| Family history of AAA | 2 | 2 | 0.23 |
| Smoking history | | | 0.56 |
| Current or ex-smoker | 8 | 28 | |
| Never smoked | 1 | 2 | |
| Periodontal disease | 9 | 27 | 1.0 |
| Type of AAA | | | 0.17 |
| Suprarenal | 0 | 2 | |
| Juxtarenal | 3 | 3 | |
| Infrarenal | 6 | 25 | |
| Diameter of the aneurysm (mm) | 50 [45.5-52.5] | 52 [49-56.25] | 0.30 |
| Comorbidity | | | |
| Hypertension | 9 | 24 | 0.55 |
| Hyperlipidemia | 7 | 18 | 0.45 |
| Diabetes mellitus | 2 | 4 | 0.61 |
| Coronary artery disease | 2 | 10 | 0.69 |
| Cerebrovascular disease | 1 | 6 | 1.0 |
| Chronic obstructive pulmonary disease | 3 | 13 | 0.71 |
| Dialysis | 1 | 0 | 0.23 |
| Peripheral artery disease | 1 | 3 | 1.0 |
| Medication | | | |
| Oral steroids | 0 | 2 | 1.0 |
| Antiplatelet agents | 3 | 8 | 0.69 |
| Antidiabetic agents | 2 | 4 | 0.61 |
| Antihypertensives | 7 | 22 | 1.0 |
| Statins | 6 | 16 | 0.70 |

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Horii Shinichiro, Sugawara Hirofumi, Goto Hitoshi, Hashimoto Munetaka, Matsunaga Tetsuro, Akamatsu Daijirou, Tajima Yuta, Umetsu Michihisa, Akaike Takaaki, Kamei Takashi | 4. 巻 261 |
| 2. 論文標題 Presence of Helicobacter cinaedi in Atherosclerotic Abdominal Aortic Aneurysmal Wall | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine | 6. 最初と最後の頁 35 ~ 41 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1620/tjem.2023.J049 | 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 - |

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 堀井晋一良 |
| 2. 発表標題 腹部大動脈瘤におけるHelicobacter cinaediの無症候性感染 |
| 3. 学会等名 第121回 日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2021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 |
|-------|---|---|----|
| 研究分担者 | 後藤 均 (Goto Hitoshi) (00400333) | 東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師 (11301) | |
| 研究分担者 | 赤松 大二朗 (Akamatsu Daijirou) (40420012) | 東北大学・大学病院・講師 (11301) | |
| 研究分担者 | 濱田 庸 (Hamada Yo) (20611958) | 東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師 (11301) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|