

令和 3 年 8 月 18 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08758

研究課題名(和文) 大動脈解離におけるインテグリンを介した病態機序の解明と新規治療の基盤構築

研究課題名(英文) Impact of integrin on the development of aortic dissection

研究代表者

三好 亨 (MIYOSHI, Toru)

岡山大学・大学病院・講師

研究者番号：70444651

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)：1インテグリン欠損マウスを用いて、lysyl oxidase 阻害薬とアンジオテンシンIIの皮下投与による大動脈解離モデルの作成を行った。1インテグリン欠損マウスにおける大動脈解離の発生率は有意に対照マウスに比べて低率であった。C57/BL6マウスを対照群として、腹部大動脈解離の遺伝子発現について、さらに詳細に検討をおこなったところ、炎症性サイトカイン、細胞外マトリックス分解酵素の発現も1インテグリン欠損マウスで有意に低値であった。インテグリン 1から下流のシグナルについて、MAPK経路のリン酸化がインテグリン 1に関連していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胸部大動脈解離は大動脈中膜が突然破断する疾患であるが、その病態はほとんど解明されていない。そのため、その解離の予測は困難であり、いったん発症すると高い致死率となる。血管の中膜には血管平滑筋細胞、線維芽細胞があるが、その強度の維持にはエラスチンをはじめとする細胞外マトリックスが重要な役割を果たす。細胞はインテグリンを細胞外マトリックスと繋がり、活性化や抑制の制御を受けることが知られている。本研究で、マウスモデルでは1インテグリンの欠損が大動脈解離発症を抑制することが示された。インテグリンを介した大動脈解離発症抑制の新たな治療戦略に寄与する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：For animal experiments, aortic dissection model was made by subcutaneous infusion of lysyl oxidase inhibitor and angiotensin II. The incidence of aortic dissection in integrin 1 Knockout (Itga1KO) mice was significantly reduced compared with control mice. These results suggests that Itga1 play an important role in the development of aortic dissection. Next, the differences in mRNA expressions between Itga1 KO mice and control mice of aortic dissection model were evaluated by real-time quantitative PCR. The mRNA expressions of inflammatory genes and matrix metalloproteinase in Itga1 KO mice were significantly lower than those in control mice. Taken together, Itga1 may be crucial for the development of aortic dissection.

研究分野：循環器内科学

キーワード：大動脈解離 インテグリン アンジオテンシン 細胞外マトリックス

1. 研究開始当初の背景

胸部大動脈解離は大動脈中膜が突然破断する疾患である。我が国を含む先進諸国で発症が急増しており、50歳以降の男性に多く発症し突然死を来すため社会的影響も大きい。しかし、胸部大動脈解離の病態はほとんど解明されていないため、発症予測や予後予測は困難で進行を阻止する治療法も確立していない。マルファン症候群などの遺伝性疾患における胸部大動脈解離では、その標的分子や機能異常が一部解明されてきており、大動脈壁の構成要素である細胞外マトリックスの機能的異常が病因となることが明らかとなってきた。細胞外マトリックスは組織特有の強度を生み出す支持体としてだけでなく、細胞間相互作用調節において重要な役割を持つ機能体でもある。申請者はこれまで、細胞接着因子が炎症や細胞外マトリックス分解に関与することを明らかにしてきた。さらに、腹部大動脈瘤においては $\alpha 1$ インテグリンが細胞外マトリックスの産生、分解を促進することで、瘤形成を進展させることを明らかにした(H27-H29年基盤研究(C); 腹部大動脈瘤の形成・進展におけるインテグリンの関与とその治療に向けた基盤構築)。しかし、胸部大動脈解離の発症にインテグリンと細胞外マトリックスの相互作用がどのように関与しているか、さらに胸部大動脈解離の発症・破裂予防は可能であるか、は明らかではなかった。

2. 研究の目的

ヒト胸部大動脈解離組織およびマウス胸部大動脈解離モデルの両方から $\alpha 1$ インテグリンの大動脈解離進展における分子動態を明らかにし、さらに $\alpha 1$ インテグリンを標的とした抗体治療の基礎実験を行うことで、 $\alpha 1$ インテグリンが大動脈解離における新規治療標的となりうるかを検討する。

3. 研究の方法

ヒト大動脈解離組織における $\alpha 1$ インテグリンの発現と細胞外マトリックスの関連

ヒト腹部大動脈解離の人工血管置換術の際に得られた大動脈解離の組織全体を収集(10症例を目標)。組織は、岡山大学病院バイオバンクから得る予定である。組織における $\alpha 1$ インテグリン、炎症細胞を免疫組織学的に検討する。また、細胞外マトリックスである、コラーゲン、プロテオグリカン、ヒアルロン酸、ラミン、エラスチンの発現変化を染色にて評価する。総合的にヒト大動脈解離組織における、 $\alpha 1$ インテグリンと炎症所見・マトリックス分解の関連を解析する。

胸部大動脈解離モデルにおける $\alpha 1$ インテグリンと細胞外マトリックスの相互作用と遺伝子ネットワークの解明

マウス胸部大動脈解離は、C57BL/6マウスにlysyl oxidase阻害薬(150mg/kg/day)とアンジオテンシン II(1000ng/kg/min)を同時に、2週間経浸透圧ポンプで皮下投与し作成する。このモデルでは、2週間の間に徐々に解離が発生するため、解離の前に起こっている変化も観察することが可能である。表現系を詳細に検討するため $\alpha 1$ インテグリン欠損マウスと野生型マウスの両群間での大動脈解離の発生、破裂を比較し、病変部での浸潤細胞、サイトカイン・マトリックス分解酵素の発現を検討する。 $\alpha 1$ インテグリン欠損マウスと野生型マウスに大動脈解離を作成後、遺伝子発現プロファイルを解析する。遺伝子発現の検討は、細胞外マトリックスの合成・分解、炎症関連分子、アポトーシス、酸化ストレスなどを主として検討する。

4. 研究成果

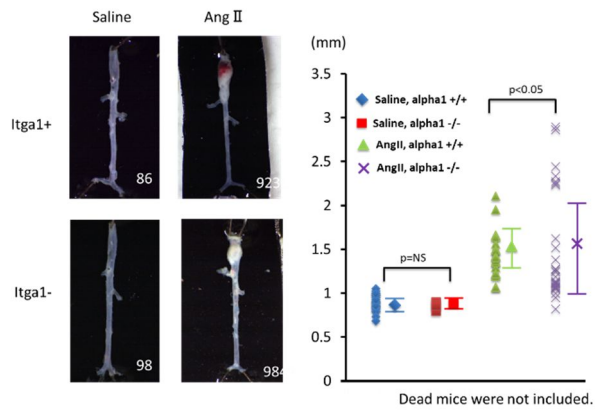
ヒト大動脈解離組織における $\alpha 1$ インテグリンの発現と細胞外マトリックスの関連

ヒト腹部大動脈解離の人工血管置換術の際に得られた大動脈解離の組織全体を収集し、拡張部と非拡張部に分けて解析を行った。非拡張部に比較して、拡張部では $\alpha 1$ インテグリンの発現は更新していた。また、拡張部の中でも最大拡張の部位では壁は薄くなり、インテグリンの発現や細胞外マトリックスの減少が認められた。細胞外マトリックス分解酵素の活性についても検討したところ、拡張部においては有意な活性増加が認められた。インテグリンの発現増加は、浸潤している炎症細胞のみでなく血管平滑筋にも認められた。

胸部大動脈解離モデルにおける $\alpha 1$ インテグリンと細胞外マトリックスの相互作用と遺伝子ネットワークの解明

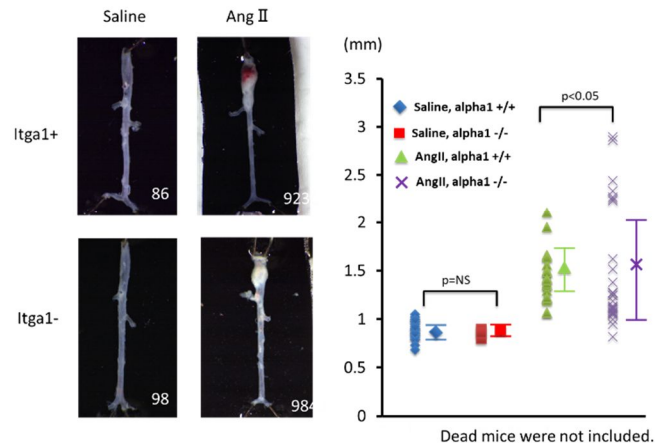
$\alpha 1$ インテグリン欠損マウスを用いて、lysyl oxidase阻害薬とアンジオテンシン IIの皮下投与による腹部大動脈解離モデルの作成を行った。 $\alpha 1$ インテグリン欠損マウスにおける大動脈解離の発生率は有意に対照マウスに比べて低率であった。

External diameter of abdominal aorta in living mice at 28 days



C57BL/6 マウスを対照群として、腹部大動脈解離の遺伝子発現について、さらに詳細に検討をおこなったところ、炎症性サイトカインの発現は有意に低値であった。また、細胞外マトリックス分解酵素の発現も $\alpha 1$ インテグリン欠損マウスで有意に低値であった。

External diameter of abdominal aorta in living mice at 28 days



インテグリン $\alpha 1$ から下流のシグナルについては現在、網羅的にウエスタンブロットを行っており、MAPK 経路のリン酸化がインテグリン $\alpha 1$ に関与していることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Ichikawa K, Miyoshi T, Osawa K, Miki T, Nakamura K, Ito H	4. 巻 13(7)
2. 論文標題 Prognostic Value of Coronary Computed Tomographic Angiography in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JACC Cardiovasc Imaging	6. 最初と最後の頁 1628-1630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmg.2020.01.022	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 Okawa K, Miyoshi T, Sogo M, Hara S, Sudo Y, Ugawa S, Takahashi M, Doi M, Morita H, Ito H	4. 巻 76(6)
2. 論文標題 Improvement in renal and endothelial function after catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cardiol	6. 最初と最後の頁 610-617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2020.07.002	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 Suruga K, Miyoshi T, Kotani K, Ichikawa K, Miki T, Osawa K, Ejiri K, Toda H, Nakamura K, Morita H, Ito H	4. 巻 324
2. 論文標題 Higher oxidized high-density lipoprotein to apolipoprotein A-I ratio is associated with high-risk coronary plaque characteristics determined by CT angiography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Cardiol	6. 最初と最後の頁 193-198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2020.09.060	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 Hatipoglu OF, Miyoshi T, Yonezawa T, Kondo M, Amioka N, Yoshida M, Akagi S, Nakamura K, Hirohata S, Ito H	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Deficiency of CD44 prevents thoracic aortic dissection in a murine model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 6869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-63824-9	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 Miyoshi T	4. 巻 Online
2. 論文標題 Cardio-Ankle Vascular Index and Atrial Remodeling for Atrial Fibrillation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 33208567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.ED148	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 Miyoshi T, Onoue G, Ito H.	4. 巻 11(3)
2. 論文標題 Effect of Switching to Azilsartan From Fixed-Dose Combination of an Angiotensin II Receptor Blocker and Calcium Channel Blocker or a Thiazide in Patients With Hypertension.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Med Res.	6. 最初と最後の頁 202-207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14740/jocmr3723.	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 Ono T, Miyoshi T, Ohno Y, Osawa K, Takaya Y, Miki T, Ichikawa K, Ito H.	4. 巻 34(9)
2. 論文標題 Brachial intima-media thickness is associated with coronary artery atherosclerosis in patients with diabetes mellitus.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart Vessels.	6. 最初と最後の頁 1405-1411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-019-01371-8.	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 Miyoshi T, Osawa K, Ichikawa K, Suruga K, Miki T, Yoshida M, Nakagawa K, Toda H, Nakamura K, Morita H, Ito H.	4. 巻 21(8)
2. 論文標題 Emerging Role of Coronary Computed Tomography Angiography in Lipid-Lowering Therapy: a Bridge to Image-Guided Personalized Medicine.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Curr Cardiol Rep.	6. 最初と最後の頁 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11886-019-1170-4.	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 Amioka N, Miyoshi T, Otsuka H, Yamada D, Takaishi A, Ueeda M, Hirohata S, Ito H.	4. 巻 74(3)
2. 論文標題 Serum malondialdehyde-modified low-density lipoprotein levels on admission predict prognosis in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 258-266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2019.02.012.	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 Miki T, Miyoshi T, Kotani K, Kohno K, Asonuma H, Sakuragi S, Koyama Y, Nakamura K, Ito H.	4. 巻 283
2. 論文標題 Decrease in oxidized high-density lipoprotein is associated with slowed progression of coronary artery calcification: Subanalysis of a prospective multicenter study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Atherosclerosis.	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.032.	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 Miyoshi T, Nakamura K, Miura D, Yoshida M, Saito Y, Akagi S, Ohno Y, Kondo M, Ito H.	4. 巻 26(5)
2. 論文標題 Effect of LCZ696, a dual angiotensin receptor neprilysin inhibitor, on isoproterenol-induced cardiac hypertrophy, fibrosis, and hemodynamic change in rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiol J.	6. 最初と最後の頁 575-583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5603/CJ.a2018.0048.	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 Toda H, Nakamura K, Nakagawa K, Watanabe A, Miyoshi T, Nishii N, Shimizu K,	4. 巻 82
2. 論文標題 Diastolic Dysfunction Is a Risk of Perioperative Myocardial Injury Assessed by High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Elderly Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 775-782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-17-0747.	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 Miyoshi T, Kohno K, Asonuma H, Sakuragi S, Nakahama M, Kawai Y, Uesugi Oka T, Munemasa M, Takahashi N, Mukohara N, Habara S, Koyama Y, Nakamura K, Ito H; PEACH Investigators.T,	4. 巻 82
2. 論文標題 Effect of Intensive and Standard Pitavastatin Treatment With or Without Eicosapentaenoic Acid on Progression of Coronary Artery Calcification Over 12 Months - Prospective Multicenter Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 532-540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-17-0419	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 Akira Kurata, Yasushi Koyama, Takashi Shirakawa, Toru Miyoshi	4. 巻 2
2. 論文標題 Clinical Applications of Three-Dimensional Printing in Cardiovascular Disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 CVIA	6. 最初と最後の頁 153-165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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12件(うち招待講演 1件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Omer F. Hatipoglu, 三好 亨
2. 発表標題 接着分子CD44の機能制御と大動脈瘤・大動脈解離における役割
3. 学会等名 第49回日本心臓血管作動物質学会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toru Miyoshi
2. 発表標題 FFR-CT as a Practical Tool in Optimizing PCI Strategy
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naofumi Amioka, Toru Miyoshi, Tomonari Kimura, Satoshi Akagi, Masashi Yoshida, Kazufumi Nakamura, Hiroshi Morita, Hiroshi Itoh
2. 発表標題 Penafibrate Reduces the Rupture of Experimental Aortic Aneurysm by Inhibiting Oxidative Stress
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuki Suruga, Toru Miyoshi, Kazuhiko Kotani, Takashi Miki, Keishi Ichikawa, Kazuhiro Osawa, Hiroaki Otsuka, Masatoki Yoshida, Kazufumi Nakamura, Hiroshi Itoh
2. 発表標題 Higher Oxidized HDL is Associated with High-risk Plaques Determined by CT Angiography in Patients with Suspected with Coronary Artery Disease
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toru Miyoshi, Tomohito Ohtani, Kei Nakamoto, Isamu Mizote, Yasuharu Takeda, Shungo Hikosoh, Yasushi Sakata
2. 発表標題 Efficacy of Digitalis on Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Sinus Tachycardia under Administration of More than Two Catecholamines
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Keishi Ichikawa, Toru Miyoshi, Takashi Miki, Kazufumi Nakamura, Hiroshi Morita, Hiroshi Itoh
2. 発表標題 Impact of Zero Coronary Artery Calcium Score on Favorable Prognosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toru Miyoshi、Kazufumi Nakamura、Masashi Yoshida、Satoshi Akagi、Tomonari Kimura、Naofumi Amioka、Hiroshi Itoh
2. 発表標題 CD44 is Associated with the Development of Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection in Mice
3. 学会等名 第 83 回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toru Miyoshi、Kazufumi Nakamura、Masashi Yoshida、Satoshi Akagi、Tomonari Kimura、Naofumi Amioka、Hiroshi Itoh
2. 発表標題 Deficiency of Integrin Alpha1 Prevents Abdominal Aortic Aneurysm Rupture in Mice
3. 学会等名 第 83 回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toru Miyoshi, Masayuki Doi, Hiroshi Ito, on behalf of PEACH investigators
2. 発表標題 High Baseline Lipoprotein(a) Level as a Risk Factor For Coronary Artery Calcification Progression: Sub-analysis of a Prospective Multicenter Trial
3. 学会等名 EAS2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三好 亨、大澤和宏、伊藤 浩
2. 発表標題 心血管イベントの危険因子としてのNAFLD : CTからの考察
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tamaki Ono, Toru Miyoshi, Yuko Ohno, K kuroda, G. Shokoku, K Yamamoto, K Tokioka, Y Kawai, Hiroshi Ito
2. 発表標題 Incremental prognostic value of cardio-ankle vascular index as an arterial stiffness marker in patients with intermediate risk for cardiovascular disease
3. 学会等名 ESC2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toru Miyoshi, Omer Hatipoglu, Megumi Kondo, Kazufumi Nakamura, Hiroshi Ito
2. 発表標題 Critical Role of CD44 in the Development of Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection in Mice
3. 学会等名 AHA2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 三好 亨	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 540
3. 書名 循環器内科グリーンノート	

〔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	中村 一文 (NAKAMURA Kazufumi) (10335630)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授 (15301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	米澤 朋子 (YONEZAWA Tomoko) (30304299)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教 (15301)	
研究分担者	吉田 賢司 (YOSHIDA Masashi) (70532761)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・講師 (15301)	
研究分担者	伊藤 浩 (ITO Hiroshi) (90446047)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授 (15301)	

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