

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08971

研究課題名（和文）頸動脈狭窄症におけるペリオスチンの機能解明と新規治療の開発

研究課題名（英文）A role of periostin in atherosclerotic carotid stenosis

研究代表者

増岡 淳（Masuoka, Jun）

佐賀大学・医学部・准教授

研究者番号：50359949

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：ペリオスチンは頸動脈プラークに強く発現していた。ペリオスチンの発現はコラーゲン分布と一致しており、プラークの構成や線維化に寄与していると考えられる。ペリオスチンの発現を抑制することで、プラークの形成・増大を抑制できる可能性が示唆された。ペリオスチンは神経膠腫や髄膜腫の間質に発現しており、悪性度が高いほど、ペリオスチンの発現も強かった。ペリオスチンは神経膠腫と髄膜腫の悪性化にも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

脳梗塞は高齢化社会での介護が必要な疾患として社会問題となっている。近年、頸動脈狭窄症による脳梗塞が増加している。本研究により、ペリオスチンが頸動脈狭窄病変の形成・増大に関与している可能性が示唆された。また、ペリオスチンは、ある種の脳腫瘍の悪性化にも関与している可能性がある。ペリオスチンの機能を解明することで、脳梗塞や脳腫瘍の治療戦略の発展に役立つと期待できる。

研究成果の概要（英文）：Periostin was strongly expressed in carotid atherosclerotic plaques. Distribution of periostin expression was consistent with that of collagen fibers. Periostin may be associated with carotid plaque formation and fibrosis. Periostin may be a potential therapeutic target for treatment of atherosclerotic carotid stenosis. Periostin was expressed in tumor stroma of gliomas and meningiomas. Expression level of periostin correlated positively with the WHO tumor grade. Periostin may be involved in the malignant transformation of gliomas and meningiomas. The role of periostin played in these disease should be further researched.

研究分野：脳神経外科

キーワード：頸動脈狭窄症 動脈硬化 ペリオスチン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

高齢化に伴い、動脈硬化は頸動脈狭窄症の患者が増加している。動脈硬化は慢性の炎症性疾患と認識され、炎症が病変の発症・進展に関与し、プラークの破綻にも関与している。この炎症は細胞外マトリックスの病理学的リモデリングを引き起こす。また、メカニカルストレスが疾患活動性の維持に重要とされる。ペリオスチンはメカニカルストレスに反応する分泌蛋白で、細胞外マトリックスたんぱく質として、組織構造維持あるいは病的状態における線維化に関与するとともに、マトリセルラーたんぱく質として、細胞の遊走・浸潤・生存に関わっている。これらの作用は、頸動脈狭窄症の発生過程にも類似するが、頸動脈狭窄病変へのペリオスチンの関与を検討した報告はない。

### 2. 研究の目的

本研究では、頸動脈狭窄病変におけるペリオスチンの機能を解析し、ペリオスチンをターゲットとした新規治療法の開発を目指す。

### 3. 研究の方法

(1) 頸動脈内膜剥離術で摘出したプラークにおいて、抗ペリオスチン抗体を用いて免疫組織染色を行った。術前の time-of-flight (TOF) MRA 画像をもとに、プラークが高信号を呈するものを TOF-H 群、等信号に描出されるものを TOF-I 群と分類し、ペリオスチンの発現の違いを検討した。

(2) 種々の脳腫瘍において、抗ペリオスチン抗体を用いて免疫組織染色を行った。腫瘍の種類や悪性度に応じて、発現に違いがあるのかを検討した。

### 4. 研究成果

(1) ペリオスチンは頸動脈プラークに強く発現していた。ペリオスチンの発現はコラーゲン線維の分布と一致していた。プラーク内の肩領域や薄い線維性被膜部分では、コラーゲン線維の減少に一致して、ペリオスチンの発現も低かった。平滑筋細胞が多い場所では、ペリオスチンの発現は低かった。



Elastica van Gieson 染色



Periostin 染色

TOF-H 群を不安定プラーク、TOF-I 群を安定プラークと考え、2群にわけて検討したが、ペリオスチンの発現に有意差はなかった。ペリオスチンは頸動脈プラークに広く発現しており、ペリオスチンの発現を抑制することで、プラークの形成・増大を抑制できる可能性がある。今回の検討では、プラークの脆弱性への関与は明らかにできなかったが、肩領域や薄い

線維性被膜にペリオスチンの発現が少ないことから、ブランクの脆弱性にも関係している可能性はあり、さらなる検討が必要である。

(2) ペリオスチンはグリーマと髄膜腫の腫瘍間質に発現していた。グレード のグリオーマとグレード のグリオーマでは、グレード IV のグリオーマでの発現が強かった。グレード の髄膜腫とグレード / の髄膜腫では、グレード / の髄膜腫の方がペリオスチンの発現が強かった。脳腫瘍の悪性度が高いほど、ペリオスチンの発現も強く認められ、ペリオスチンはグリオーマや髄膜腫の悪性化に関与していると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Nakahara Y, Ith H, Masuoka J, Abe T	4. 巻 12
2. 論文標題 Boron neutron capture therapy and photodynamic therapy for high-grade meningiomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers (Basel) .	6. 最初と最後の頁 1334
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers12051334.	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 Sugita Y, Masuoka J, Kameda K, Takahashi K, Kimura Y, Higaki K, Furuta T, Oshima K	4. 巻 37
2. 論文標題 Primary central nervous system lymphomas associated with chronic inflammation: diagnostic pitfalls of central nervous system lymphomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Tumor Pathol	6. 最初と最後の頁 127, 135
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10014-020-00373-z	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------