

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19390335

研究課題名（和文） 細胞老化制御による大動脈瘤治療促進療法の開発

研究課題名（英文） Therapeutic regulation of cellular senescence in aortic aneurysm

研究代表者 青木 浩樹（AOKI HIROKI）

久留米大学・循環器病研究所・准教授

研究者番号：60322244

研究成果の概要：

大動脈瘤は、大動脈壁の慢性炎症により局所的な壁の脆弱化・拡張が進行し、ついには破裂・突然死に至る原因不明の疾患である。ヒト大動脈瘤組織において、組織破壊が活発な部分では老化細胞が出現することが見いだされた。さらに大動脈瘤壁組織中のマクロファージが機械的伸展刺激のセンサーとして働いており、炎症性サイトカイン分泌を介して組織炎症、細胞老化を制御する鍵になっていると考えられた。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	7,800,000	1,800,000	9,600,000
2008 年度	8,400,000	2,520,000	10,920,000
年度			
年度			
年度			
総計	16,200,000	4,320,000	20,520,000

研究分野：医歯薬学B

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：大動脈瘤、細胞老化、機械的ストレス、細胞周期

1. 研究開始当初の背景

大動脈瘤は、慢性炎症による進行性の組織破壊であるが、その分子メカニズムには不明な点が多い。特に、本来、組織傷害に応じて起こるべき治癒過程が、ヒト大動脈瘤では低下しているメカニズムは不明であった。

2. 研究の目的

本研究では、大動脈壁の血管平滑筋細胞の老化が治癒能力低下を来し、ひいては組織破壊進行に寄与するとの仮説に基づき、瘤壁細

胞の老化の検証と、血管平滑筋細胞の老化を促進する分子メカニズムを検討した。

3. 研究の方法

細胞老化のメカニズムとして、オンコジーン産物 Ras 活性、機械的ストレス（伸展刺激）および炎症性サイトカインの産生に着目し、ヒト大動脈瘤の組織培養、瘤壁の主要な細胞である血管平滑筋細胞及びマクロファージの培養系、マウス大動脈瘤モデルを用いて各々の関連を検討した。

4. 研究成果

大動脈瘤壁のうち、瘤が拡大してゆく部分に老化細胞を認めた。瘤壁組織の遺伝子発現プロファイリングにより、瘤の進行に応じた老化マーカー (INK4A) 発現が認められた。血管平滑筋細胞およびマクロファージの伸展培養系において、大動脈瘤病態の鍵分子である JNK の活性化を認めると同時に、炎症性サイトカイン分泌の亢進を認めた。一方、初代培養血管平滑筋細胞を伸展すると、活性化 JNK は検出されたが、炎症性サイトカインの分泌は検出されなかった。ヒト瘤壁培養およびマウス大動脈瘤モデルにおいて Ras 阻害薬の効果を検討したが、炎症、組織破壊の程度および瘤形成の程度に有意な違いは認められなかった。これらの結果からは、マクロファージが伸展刺激を感知して炎症性サイトカインを分泌し、マクロファージ自身や血管平滑筋細胞にオートクライン的、パラクライン的に作用することで、細胞老化の促進等の異常を起こしていることが示唆された。今後、炎症性サイトカインの役割を中心に解析を進め、炎症、組織破壊、細胞老化を制御するマスターサイトカインの同定を進める予定である。

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 15 件)

1. Chan JY, Takeda M, Briggs LE, Graham ML, Lu JT, Horikoshi N, Weinberg EO, Aoki H, Sato N, Chien KR, Kasahara H. Identification of cardiac-specific myosin light chain kinase. *Circ Res* 102:571-580, 2008.査読有
2. Itoh S, Kim HW, Nakagawa O, Ozumi K, Lessner SM, Aoki H, Akram K, McKinney RD, Ushio-Fukai M, Fukai T. Novel Role of Antioxidant-1 (Atox1) as a Copper-dependent Transcription Factor Involved in Cell Proliferation. *J Biol Chem* 283:9157-9167, 2008.査読有
3. Zhang C, Zhang MX, Shen YH, Burks JK, Li XN, LeMaire SA, Yoshimura K, Aoki H, Matsuzaki M, An FS, Engler DA, Matsunami RK, Coselli JS, Zhang Y, Wang XL. Role of NonO-histone interaction in TNFalpha-suppressed prolyl-4-hydroxylase alpha1. *Biochim Biophys Acta* 1783:1517-1528, 2008.査読有
4. 吉村耕一, 青木浩樹, 古谷彰, 濱野公一, 松崎益徳. 大動脈瘤に対する薬物治療. *Heart View* 12:102-108, 2008.査読無
5. 青木浩樹, 吉村耕一, 松崎益徳. 大動脈瘤のトランスレーショナル・リサーチ. 日本農芸化学会会誌 化学と生物 46:180-186, 2008.査読無
6. 吉村耕一, 青木浩樹, 松崎益徳: 大動脈瘤に対する薬物療法開発の最前線. 医学のあゆみ 226:836-842, 2008.査読無
7. 青木浩樹, 吉村耕一, 松崎益徳: 大動脈瘤の分子病態と研究の可能性. 実験医学 26:2649-2655, 2008.査読無
8. 吉村耕一, 青木浩樹, 木村泰三, 古谷彰, 濱野公一, 松崎益徳: 大動脈瘤に対する薬物療法の up-to-date. *Heart View* 12:1332-1337, 2008.査読無
9. Zhang C, Zhang MX, Shen YH, Burks JK, Zhang Y, Wang J, LeMaire SA, Yoshimura K, Aoki H, Coselli JS, Wang XL. TNF-alpha suppresses

- prolyl-4-hydroxylase alpha1 expression via the ASK1-JNK-NonO pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:1760-1767, 2007.査読有
10. Aoki H, Yoshimura K, Matsuzaki M. Turning back the clock: regression of abdominal aortic aneurysms via pharmacotherapy. *J Mol Med* 85:1077-1088, 2007.査読有
 11. 青木浩樹, 吉村耕一, 松崎益徳. 大動脈瘤の薬物治療: 分子病態の多面的制御. *分子心血管病* 8(1): 39-45, 2007.査読無
 12. 青木浩樹, 吉村耕一, 松崎益徳. 大動脈瘤の分子標的治療: JNK による細胞外マトリクス代謝制御. *Annual Review 循環器* 2007 86-93, 2007.査読無
 13. 青木浩樹, 吉村耕一, 松崎益徳. 大動脈瘤の薬物治療. *Angiology Frontier* 6:43-49, 2007.査読無
 14. Yoshimura K, Aoki H, Ikeda Y, Furutani A, Hamano K, Matsuzaki M. Regression of Abdominal Aortic Aneurysms by Pharmacological Inhibition of c-Jun N-terminal Kinase. *Bull Yamaguchi Med School*. 54(3-4): 29-31, 2007.査読有
 15. 吉村耕一, 青木浩樹, 松崎益徳. JNK 抑制による大動脈瘤薬物治療の開発. *進歩する心臓研究 Vol.XXVII(1)*: 8-11, 2007.査読無
- [学会発表] (計 25 件)
1. Hiroki Aoki, Koichi Yoshimura, Hiroshi Shigematsu, Tsutomu Imaizumi, Masunori Matsuzaki
Stage-Specific Molecular Therapy for Abdominal Aortic Aneurysm
第73回日本循環器学会(2009年3月20日 - 22日)シンポジウム「大動脈疾患の新しい診断と治療」
 2. Taizo Kimura, Koichi Yoshimura, Hiroki Aoki, Yasuhiro Ikeda, Kyoko Imanaka-yoshida, Michiaki Hiroe, Kazutaka Aonuma, Masunori Matsuzaki.
Tenascin-C is Tissue Protective during the Development of Abdominal Aortic Aneurysm in Mice
第73回日本循環器学会(2009年3月20日 - 22日)
 3. Koichi Yoshimura, Hiroki Aoki, Taizo Kimura, Yasuhiro Ikeda, Hidekazu Aoyama, Yosuke Miyazaki, Noriyasu Morikage, Akira Furutani, Kimikazu Hamano, Masunori Matsuzaki
第73回日本循環器学会(2009年3月20日 - 22日)Involvement of JNK2 in Mechanosensing and Proinflammatory Signaling during Development of Aortic Aneurysm
 4. 青木浩樹, 吉村耕一, 松崎益徳: 大動脈瘤の分子標的治療
第30回心筋生検研究会(2008年11月28日、29日. 津)ミニシンポジウム「心血管疾患の診断・治療の新戦略」
 5. 木村泰三、吉村耕一、青木浩樹、青沼

- 和隆、松崎益徳: テネascin Cは腹部大動脈瘤の疾患活動部位に発現し、動脈壁を保護する
第30回心筋生検研究会 (2008年11月28日、29日. 津)
6. 青木浩樹 (主催)
第1回大動脈瘤分子病態研究会～分子病態の包括的理解をめざして～ (2008年8月28日. 久留米)
 7. 青木浩樹: 大動脈瘤の分子病態
山口県高血圧と脈管研究会 (2008年4月25日. 宇部)
 8. Oda H, Fujimoto M, Patrick MS, Aoki H, Shirai M, Suzuki H: RhoH Plays Critical Roles in FcεRI-dependent Signal Transduction of Mast Cells
The American Society for Cell Biology 48th Annual Meeting (December 13-17, 2008. San Francisco, CA, USA.)
 9. Aoki H, Yoshimura K, Ikeda Y, Matsuzaki M: The Vascular Smooth Muscle Cell-Autonomous Role of Id2 in Phenotypic Modulation In Vitro And Atherogenesis In Vivo
The American Heart Association Scientific Sessions 2008 (November 8-12, 2008. New Orleans, LA, USA)
 10. Kimura K, Yoshimura K, Aoki H, Ikeda Y, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Hiroe M, Aonuma K, Matsuzaki M: Protective Role of Tenascin-C during The Development of Aortic Aneurysm in Mice
2008 Stanford AAA Summit: Strategies for Multidisciplinary Research (September 4 - 5, 2008. Stanford, CA, USA.)
 11. Yoshimura K, Aoki H, Ikeda Y, Morikage N, Furutani A, Hamano K, Matsuzaki M. Critical Role of JNK2 for Development of Abdominal Aortic Aneurysm in Mice. 日本循環器学会 (2008年3月28-30日. 博多)
 12. Yoshimura K, Aoki H, Ikeda Y, Hamano K, Matsuzaki M. Critical Role of JNK in Chronic Inflammation of Abdominal Aortic Aneurysms. 日本循環器学会 (2008年3月28-30日. 博多)
 13. Aoki H, Itoh S, Matsumoto S, Yoshimura K, Ikeda Y, Matsuzaki M. JNK Activation Causes Endoplasmic Reticulum Stress Response in Adipocytes to Suppress The Adiponectin Secretion In Vivo. American Society for Cell Biology 47th Annual Meeting (Dec 1-5, 2007. Washington DC, USA)
 14. 青木浩樹, 吉村耕一, 小野田雅彦, 池田安宏, 古谷 彰, 濱野公一, 松崎益徳. 細胞外マトリクス安定化は、炎症シグナルを阻害しマウス腹部大動脈瘤進展を抑制する. 第15回日本血管生物医学学会学術大会 (2007年11月29日-30日. 九州大学医学部百年講堂 福岡)
 15. 青木浩樹, 吉村耕一, 森景則保, 池田安宏, 古谷 彰, 濱野公一, 松崎益徳. スタチンは、NF-κB 阻害を介してヒト腹部大動脈瘤壁の炎症シグナルを抑制す

- る. 第 15 回日本血管生物医学会学術大会 (2007 年 11 月 29 日-30 日. 九州大学医学部百年講堂 福岡)
16. Yoshimura K, Aoki H, Onoda M, Ikeda Y, Aoyama H, Morikage N, Furutani A, Hamano K, Matsuzaki M. Combinatorial Effect of Statins and JNK Inhibitor on Proinflammatory Signaling in Human Abdominal Aortic Aneurysm Tissue. American Heart Association Scientific Sessions 2007 (Nov 4-7, 2007. Florida)
 17. Yoshimura K, Aoki H, Ikeda Y, Aoyama H, Morikage N, Furutani A, Hamano K, Matsuzaki M. c-Jun N-terminal Kinase 2 is Required for Development of Abdominal Aortic Aneurysm in Mice. American Heart Association Scientific Sessions 2007 (Nov 4-7, 2007. Florida)
 18. Yoshimura K, Aoki H, Ikeda Y, Matsuzaki M. Regression of Abdominal Aortic Aneurysm in animal models. American Heart Association Scientific Sessions 2007 (Nov 4-7, 2007. Florida)
 19. Yoshimura K, Aoki H, Hamano K, Matsuzaki M. Regression of Abdominal Aortic Aneurysm through Pharmacologic Therapy. 8th Annual International Symposium on Advances in Understanding Aortic Diseases. (October 13-14, 2007. Tokyo)
 20. 青木浩樹, 伊東壮平, 松本祥子, 吉村耕一, 池田安宏, 松崎益徳. c-Jun N-terminal kinase 1 は、小胞体ストレス反応を介してアディポネクチン分解を促進する. 第 11 回 Molecular Cardiovascular Conference (2007 年 9 月 14 日-16 日. ホテルピアノ 北海道余市郡赤井川村)
 21. 青木浩樹, 吉村耕一. 大動脈瘤の分子病態解明と治療への応用. TOKYO HEART FORUM (2007 年 7 月 20 日. 京王プラザホテル 東京)
 22. Nomura S, Yoshimura K, Morikage N, Furutani A, Aoki H, Matsuzaki M, Hamano K. HMG-CoA Reductase Inhibitors reduce Matrix Metalloproteinase-9 Activity in Human Varicose Veins. World Congress of the International Union of Phlebology. (June 18-20, 2007. Kyoto)
 23. 青木浩樹. 大動脈瘤の分子病態解明と治療への応用. Cardiology Research Conference in Tsukuba (2007 年 4 月 19 日. 筑波大学 筑波)
 24. 青木浩樹. 大動脈瘤の分子病態. 第 15 回 William Ganz Symposium (2007 年 4 月 14 日. 秋田)
 25. 青木浩樹. 大動脈瘤の分子病態. 第 4 回 Organ Microcirculation Forum (2007 年 4 月 13 日. 慶應義塾大学 東京)
- [産業財産権]
○出願状況 (計 1 件)
1. 青木浩樹、吉村耕一、堤宏守、照山智恵、松崎益徳、黒田俊一: 薬物送達システム 特許出願中 (特願 2007-331948) 出願 2007 年 12 月 25 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青木 浩樹 (AOKI HIROKI)

久留米大学・循環器病研究所・准教授

研究者番号：60322244

(2) 研究分担者

吉村 耕一 (YOSHIMURA KOICHI)

山口大学・医学部・講師

研究者番号：00322248