

令和 4 年 6 月 18 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09280

研究課題名(和文)血管内皮機能に着目した大動脈解離病態：STAT3による炎症ゲートウェイの調節

研究課題名(英文)The role of endothelial Stat3 in pathogenesis of aortic dissection

研究代表者

平方 佐季(Hirakata, Saki)

久留米大学・医学部・講師

研究者番号：60597425

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)：大動脈解離は原因不明の致死性の疾患である。ヒト解離およびマウス解離モデルの組織を観察したところ、解離部位周辺の微小血管内皮細胞ではSTAT3活性依存性に血管の病的リモデリング因子が発現していた。さらに解離発症直前には血管新生応答及びフィブリン、免疫グロブリン、補体C3などの血漿成分の沈着が認められた。正常大動脈にはアディポネクチンが沈着していたが、解離刺激により消失していた。これらのことから解離に先立ち血管保護機能と内皮のバリア機能が破綻しており、大動脈組織で形成される免疫複合体が補体系を介して炎症応答を惹起することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大動脈解離は原因不明で前兆なく突然発症し、一旦発症すると致命的になり得る重篤な疾患である。発症が予測できないため解離発症前後の病態は不明であり、逆に発症前後の病態が不明であるため発症予測の手立てがない。大動脈解離における破壊進行に重要とされる炎症応答がどのように惹起されるかは不明である。本研究では、解離発症前に血管保護機能が低下し血漿由来因子による免疫複合体が大動脈壁に沈着し、破壊性炎症を惹起することが示唆された。解離発症前の初期炎症応答に関与するイベントが明らかになったことで、発症の前段階を捉えることが可能になり病態の解明が進むと期待される。

研究成果の概要(英文)：Aortic dissection (AD) is a fatal disease that occurs suddenly without preceding symptoms, of which disease mechanism is unknown. Aortic tissue from human AD or mouse AD model showed activation of STAT3, a molecule that mediates inflammation. In mouse model, pathological angiogenesis was observed in a STAT3-dependent manner, which was associated with the deposition of plasma-derived factors including fibrin, immunoglobulins and complement C3. In addition, vascular protective factor adiponectin was deposited in normal aortic tissue, which disappeared upon the AD-inducing stimuli before AD development. These findings suggested that disruption of endothelial barrier function precedes AD development that leads to the deposition of immune complex that triggers destructive inflammation to promote AD.

研究分野：循環器内科

キーワード：大動脈解離 血管内皮細胞 免疫複合体

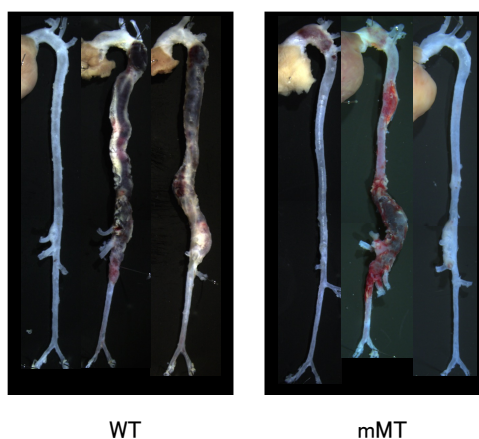
### 1. 研究開始当初の背景

大動脈解離は中高年に突然発症し生命を脅かす重篤な疾患であり、末梢虚血や再解離などしばしば重篤な大動脈関連合併症を起こす。生命を脅かす合併症の予防に緊急手術が行われるが、5年以内に約50%が瘤化、末梢虚血、再解離など大動脈壁脆弱性による合併症を起こす。合併症リスク層別化や大動脈壁安定化療法の開発のために病態解明が求められる。

近年の研究から、解離病態では大動脈組織に炎症細胞が浸潤し、これらの細胞が産生する細胞外マトリックス分解酵素により壁の脆弱化が進むことが解明された (Tieu, *J Clin Invest* 2009, Kurihara, *Circulation* 2012)。しかし、解離病態において炎症応答がどのように始まるかについては不明な点が多い。

ヒト解離組織では解離部分に多量の炎症細胞が浸潤する。我々は以前、ヒト大動脈解離組織の炎症応答 (STAT3 活性化) が炎症細胞浸潤とよく相関することを報告した (Yoshida, *Ann Vasc Dis* 2019)。マウス解離モデルでも破壊進行とともに炎症細胞が外膜から中膜に多量に浸潤する。

一般に組織傷害部位では血管内皮細胞が活性化される。活性化した血管内皮細胞では細胞間接着のリモデリングにより透過性が亢進する。また血管内皮細胞表面には細胞接着分子が発現し、炎症細胞浸潤を制御する。これらの機能により血管内皮細胞は血液成分に対するゲートウェイとして働いている。



	WT	mMT
生存	5	9
死亡	4	0

### 2. 研究の目的

本研究では血管内皮細胞のゲートウェイ機能に着目し、大動脈解離病態の初期における血管透過性の変化と炎症開始機転の関連を明らかにすることを目的とした。その解明は解離発症予測、合併症リスク層別化、大動脈組織安定化療法の開発に結びつくと期待される。

### 3. 研究の方法

マウスにコラーゲン架橋酵素阻害薬βアミノプロピオニトリルとアンジオテンシンIIを同時投与して解離モデルを作成した (Nishida, *ATVB* 2020)。血液由来因子の血管透過性に着目して病態解明を進めた。

#### 解離病変長

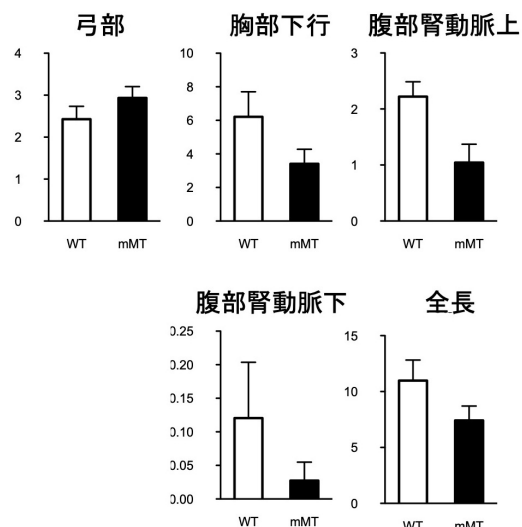


図1. 野生型マウス(WT)とB細胞欠損マウス(mMT)の比較

#### 4. 研究成果

マウス解離モデルでは解離発症に先立って細胞接着分子が発現しており、炎症応答により内皮細胞が活性化していることが示唆された。マウス解離モデルにおける初期炎症応答に免疫系が関与するかを検討するために、野生型マウスとB細胞欠損マウス (mMT マウス) を比較した。野生型マウスでは解離による大動脈破裂・突然死を認めたのに対して mMT マウスでは破裂・突然死を認めなかった。また、mMT マウスでは解離による解離がより軽症だった (図 1)。

mMT マウスに正常マウス免疫グロブリンを投与したところ、大動脈破裂・突然死が高頻度に起こった。

大動脈組織において免疫グロブリン (IgG) の免疫染色をおこなったところ、正常マウス大動脈では IgG 沈着は認められなかったが、解離刺激を加えたマウス大動脈では解離発症前に大動脈中膜に IgG 沈着が認められた。

これらの結果から、免疫グロブリンが解離増悪因子であることが示された。

正常マウス大動脈組織では補体 C3 の沈着は認められなかったが、解離組織では補体 C3 の局所的な沈着が認められた。一方、正常マウス大動脈組織では血管保護因子アディポネクチンが中膜に沈着していたが、解離組織の中膜からはアディポネクチンが消失していた (図 4)。

これらの所見から、大動脈解離病態の初期には血管内皮細胞の透過性が亢進しバリア機能が破綻して IgG が大動脈壁局所に沈着し補体系を活性化することが示唆された。また、IgG および補体 C3 の局所沈着において、血管保護因子アディポネクチンの低下が関与する可能性が示唆された。

#### 生存率

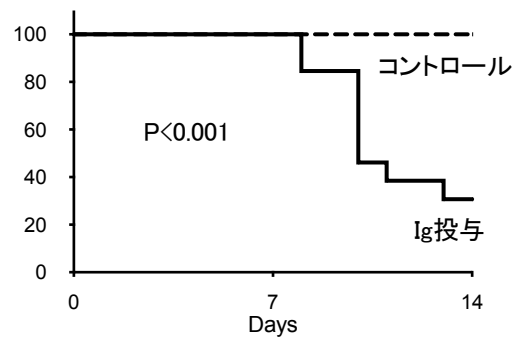
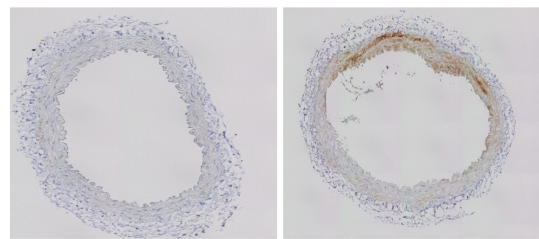


図 2. mMT に対する免疫グロブリン (Ig) 投与

#### 免疫グロブリン (IgG)

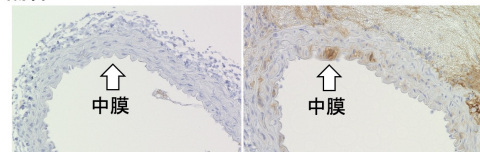


正常大動脈

大動脈解離刺激後

図 3. 大動脈組織の免疫グロブリン (IgG) 沈着

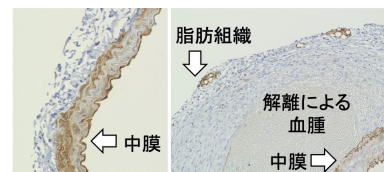
#### 補体 C3



正常大動脈

大動脈解離

#### アディポネクチン



正常大動脈

大動脈解離

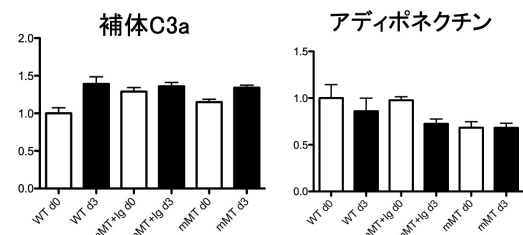


図 4. 大動脈組織の補体 C3 とアディポネクチン

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hayashi-Hori Makiko, Aoki Hiroki, Matsukuma Miho, Majima Ryohei, Hashimoto Yohei, Ito Sohei, Hirakata Saki, Nishida Norifumi, Furusho Aya, Ohno-Urabe Satoko, Fukumoto Yoshihiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Therapeutic Effect of Rapamycin on Aortic Dissection in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3341 ~ 3341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21093341	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 Aoki Hiroki, Majima Ryohei, Hashimoto Yohei, Hirakata Saki, Ohno-Urabe Satoko	4. 巻 77
2. 論文標題 Ying and Yang of Stat3 in pathogenesis of aortic dissection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 471 ~ 474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2020.10.010	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 Nishida Norifumi, Aoki Hiroki, Ohno-Urabe Satoko, Nishihara Michihide, Furusho Aya, Hirakata Saki, Hayashi Makiko, Ito Sohei, Yamada Hiroshi, Hirata Yuichiro, Yasukawa Hideo, Imaizumi Tsutomu, Tanaka Hiroyuki, Fukumoto Yoshihiro	4. 巻 40
2. 論文標題 High Salt Intake Worsens Aortic Dissection in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 189 ~ 205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.119.313336	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 Hirakata Saki, Aoki Hiroki, Ohno-Urabe Satoko, Nishihara Michihide, Furusho Aya, Nishida Norifumi, Ito Sohei, Hayashi Makiko, Yasukawa Hideo, Imaizumi Tsutomu, Hiromatsu Sinichi, Tanaka Hiroyuki, Fukumoto Yoshihiro	4. 巻 5
2. 論文標題 Genetic Deletion of Socs3 in Smooth Muscle Cells Ameliorates Aortic Dissection in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JACC: Basic to Translational Science	6. 最初と最後の頁 126 ~ 144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacbts.2019.10.010	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 Ito Sohei, Hashimoto Yohei, Majima Ryohei, Nakao Eichi, Aoki Hiroki, Nishihara Michihide, Ohno-Urabe Satoko, Furusho Aya, Hirakata Saki, Nishida Norifumi, Hayashi Makiko, Kuwahara Koichiro, Fukumoto Yoshihiro	4. 巻 15
2. 論文標題 MRTF-A promotes angiotensin II-induced inflammatory response and aortic dissection in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0229888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0229888	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12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 N. Nishida, A. Furusho, H. Aoki, S. Hirakata, S. Ito, M. Hayashi, Y. Hashimoto, R. Majima, Y. Fukumoto
2. 発表標題 The role of B cells and IgG in aortic dissection.
3. 学会等名 ESC CONGRESS 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 N. Nishida, H. Aoki, S. Ohno, M. Nishihara, A. Furusho, S Hirakarta, S.Ito, M. Hayashi, H. Yasukawa, Y. Fukumoto
2. 発表標題 Regulation of Extracellular Matri Metabolism in Aortic Dissection
3. 学会等名 The 84th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 N. Nishida, H. Aoki, S. Ohno, M. Nishihara, A. Furusho, S Hirakarta, S.Ito, M. Hayashi, H. Yasukawa, Y. Fukumoto
2. 発表標題 High Salt and IL-17A Cooperatively Worsens Aortic Dissection in Mice
3. 学会等名 The 84th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society 2020
4. 発表年 2020年

1 . 発表者名 Y Hashimoto, H Aoki, R Majima, M Hayashi, S Ito, S Ohno-Urabe, A Furusho, N Nishida, S Hirakata, Y Fukumoto
2 . 発表標題 Involvement of Syk in pathogenesis of aortic dissection.
3 . 学会等名 The 83th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society 2019
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 R Majima, H Aoki, Y Hashimoto, M Hayashi, S Ito, S Ohno-Urabe, A Furusho, N Nishida, S Hirakata, Y Fukumoto
2 . 発表標題 FAK Promotes Tissue Destruction in Murine Model of Aortic Dissection.
3 . 学会等名 The 83th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society 2019
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 S Ohno-Urabe, M Kase, H Aoki, M Nishihara, A Furusho, S Hirakata, N Nishida, S Ito, M Hayashi, Y Fukumoto
2 . 発表標題 Macrophage Overactivation Promotes Aortic Dissection Associated with Medial Expression of Arf and Impaired Proliferation of Smooth Muscle Cells in Mice.
3 . 学会等名 Vascular Discovery: From Genes to Medicine Scientific Sessions 2019 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Y Hashimoto, H Aoki, R Majima, M Hayashi, S Ohno-Urabe, A Furusho, N Nishida, S Hirakata and Y Fukumoto
2 . 発表標題 Syk activation is a defense mechanism in murine model of aortic dissection.
3 . 学会等名 ESC CONGRESS 2019 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 R Majima, H Aoki, Y Hashimoto, M Hayashi, S Ohno-Urabe, A Furusho, N Nishida, S Hirakata and Y Fukumoto
2. 発表標題 Activation of focal adhesion kinase is involved in pathogenesis of aortic dissection in mice.
3. 学会等名 ESC CONGRESS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 E Nakao, H Aoki, R Majima, Y Hashimoto, R Shibata, M Hayashi, S Ohno-Urabe, A Furusho, N Nishida, S Hirakata and Y Fukumoto
2. 発表標題 The role of cellular senescence in aortic dissection
3. 学会等名 ESC CONGRESS 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 E Nakao, H Aoki, R Majima, Y Hashimoto, R Shibata, M Hayashi, S Ohno-Urabe, A Furusho, N Nishida, S Hirakata and Y Fukumoto
2. 発表標題 The role of cellular senescence in aortic dissection
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾英智、青木浩樹、眞島涼平、橋本洋平、柴田怜、林真貴子、大野-浦部聡子、古荘文、西田憲史、平方佐季、福本義弘
2. 発表標題 大動脈解離病態における細胞老化の関与
3. 学会等名 第130回日本循環器学会九州地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 E Nakao, H Aoki, R Majima, Y Hashimoto, R Shibata, M Hayashi, S Ohno-Urabe, A Furusho, N Nishida, S Hirakata and Y Fukumoto
2. 発表標題 The role of cellular senescence in aortic dissection
3. 学会等名 The 5th JCS Council Forum on Basic Cardiovascular Research
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	林 真貴子  (Hayashi Makiko)  (70725027)	久留米大学・医学部・助教    (37104)	

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