

令和 4 年 6 月 5 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18414

研究課題名（和文）Efferocytosisを利用した頸動脈狭窄症の脳梗塞リスク診断と分子標的治療

研究課題名（英文）Prediction of ischemic risk by using efferocytosis in patients with carotid artery stenosis

研究代表者

坂田 洋之（Sakata, Hiroyuki）

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：80722305

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）：症候性および無症候性頸動脈狭窄症患者37名から採血検体を採取した。Mfge8に加え、efferocytosisの関連分子であるCD47、GAS6、IL-10、IL-13、MERTK、MPOについて、血中濃度の測定を行った。解析により、症候性病変・不安定プラークと各種efferocytosis関連分子の間に、有意な相関関係を確認した。以上の結果から、目標としていた「血中Mfge8測定およびefferocytosis関連分子測定による頸動脈狭窄症の脳梗塞発症リスク診断」という概念実証を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頸動脈狭窄症では、画像上の狭窄率によって脳梗塞発症リスクと治療方針を判断している現状だが、プラーク脆弱性を反映しないため診断精度の点で限界がある。アポトーシス細胞がマクロファージの貪食により除去される過程をefferocytosisといい、その障害は動脈硬化性病変の進行を引き起こす。本研究では、efferocytosisの過程でアポトーシス細胞とマクロファージの橋渡しを行うMfge8に着目し、脳梗塞発症リスクの正確かつ簡便な診断法に役立つ可能性が示唆された。脳梗塞に対する正確な診断法開発により、寝たきり患者の減少や医療費削減等の大きな社会的波及効果が期待される。

研究成果の概要（英文）：We collected the blood samples from 37 patients with symptomatic or asymptomatic carotid artery stenosis. We analyzed the expression of efferocytosis-related molecules, including Mfge8, CD47, GAS6, IL-10, IL-13, MERTK, and MPO. Significant relations were observed between symptomatic lesions and efferocytosis-related molecules.

研究分野：脳神経外科

キーワード：脳梗塞 頸動脈狭窄症 バイオマーカー efferocytosis

1. 研究開始当初の背景

食生活の欧米化に伴って本邦でも急増する頸動脈狭窄症では、現在画像上の狭窄率によって脳梗塞発症リスクを判断しているが、プラーク脆弱性を必ずしも反映しないため診断精度の点で限界がある。アポトーシス細胞がマクロファージの貪食により除去される過程を efferocytosis といい、その障害は動脈硬化性病変の進行を引き起こす。Mfge8 (milk fat globule-EGF factor 8)は、マクロファージ上に発現するインテグリンと、アポトーシス細胞上に提示されるホスファチジルセリンの両者に結合し、2つの細胞を橋渡しする bridging molecule である。Mallat らの報告 (Circulation, 2007)では、ヒトの正常血管において Mfge8 の発現を認める一方、動脈硬化プラーク内での Mfge8 発現は顕著に低下している。

2. 研究の目的

本研究の目的は、無症候性頸動脈狭窄症を有する患者の血中 Mfge8 値の測定および動脈硬化プラークの臨床経過について検討を行い、「血中 Mfge8 値による無症候性頸動脈狭窄症の脳梗塞発症リスクの評価」という概念実証を確立することである。

古典的な画像診断以外のリスク評価法は頸動脈狭窄症では確立しておらず、簡便、非侵襲的かつ安価な採血検査により、脳梗塞の高リスク群抽出を試みる本研究は独創的である。また、本研究でその有用性を探索する efferocytosis の制御に着目した分子標的治療は、動脈硬化性病変に対する従来の内科的加療とは一線を画した創造性を有する治療法となりうる。本研究により、脳梗塞予防・治療の向上を介して寝たきり患者の減少が期待され、医療費削減による社会的波及効果が期待される。また、本研究で得られた知見は、冠動脈狭窄等の他の動脈硬化性病変に対しても水平展開が可能であり、学術的にも波及効果が期待できる。

3. 研究の方法

頸動脈狭窄症進行に影響を与える efferocytosis の関連分子発現を解析することで、脳梗塞発症リスクは予測可能と考えられる。本研究では、efferocytosis の代表的な bridging molecule である Mfge8 に注目して解析を行い、血中バイオマーカーとなりうるかを明らかにする。

血中 Mfge8 測定による頸動脈狭窄症の脳梗塞発症リスク予測(前向きコホート研究)

- ・対象: 頸動脈ステント留置術を行った無症候性および症候性の中等度ないし高度狭窄病変
- ・検体: 研究登録直後、研究登録1年後に静脈血採血 ELISA法で血中Mfge8値測定
- ・評価: 頸動脈エコー/MRIによる狭窄率・プラーク性状の経時的変化を追跡

虚血イベントの有無について記録

- ・血中 Mfge8 値、虚血イベントの有無、プラーク進展の相関を検証

4. 研究成果

頸動脈ステント留置術を施行した37症例(無症候性病変: 17症例、症候性病変: 20症例)から血清検体を採取した。ELISA法で両群間の血清Mfge8値について解析を行った。興味深いことに当初の仮説に反して、症候性病変でMfge8値の有意な高値を認めた(無症候性病変: 491.63 ± 49.44 pg/ml、症候性病変: 592.88 ± 40.82 pg/ml、 $P < 0.05$)。Mfge8に加え、efferocytosisの関連分子であるCD47、GAS6、IL-10、IL-13、MERTK、MPOについても、血中濃度の測定を行った。解析によ

り、症候性病変・不安定プラークと各種efferocytosis関連分子の間に、有意な相関関係を確認した。以上の結果から、目標としていた「血中Mfge8測定およびefferocytosis関連分子測定による頸動脈狭窄症の脳梗塞発症リスク診断」という概念実証を確立した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Sakata Hiroyuki, Endo Hidenori, Fujimura Miki, Niizuma Kuniyasu, Tominaga Teiji	4. 巻 137
2. 論文標題 Symptomatic Cerebral Hyperperfusion After Cerebral Vasospasm Associated with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 379 ~ 383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2020.02.092	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 Kitamura Yuki, Sakata Hiroyuki, Ezura Masayuki, Ishida Tomohisa, Endo Hidenori, Inoue Takashi, Tominaga Teiji	4. 巻 -
2. 論文標題 Carotid artery stenting in a patient with an incidentally found double aortic arch: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Interventional Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/15910199211001717	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 Shingai Yuto, Sakata Hiroyuki, Endo Toshiki, Suzuki Shinsuke, Ezura Masayuki, Tominaga Teiji	4. 巻 -
2. 論文標題 Bow hunter's syndrome due to an embolic mechanism: illustrative case	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery Case Lessons	6. 最初と最後の頁 -
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sakata H, Endo H, Fujimura M, Niizuma K, Tominaga T	4. 巻 137
2. 論文標題 Symptomatic Cerebral Hyperperfusion After Cerebral Vasospasm Associated with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Neurosurg.	6. 最初と最後の頁 379-383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2020.02.092	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4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 坂田洋之、江面正幸、井上敬、遠藤英徳、上之原広司、富永悌二
2. 発表標題 頸動脈ステント留置術後の過灌流に対するミノサイクリン塩酸塩を用いた周術期管理
3. 学会等名 第50回日本脳卒中の外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂田洋之、江面正幸、石田朋久、遠藤英徳、井上敬、上之原広司、富永悌二
2. 発表標題 高齢者に対する機械的血栓回収療法の現状
3. 学会等名 第34回日本老年脳神経外科学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂田洋之、江面正幸、阿部考貢、井上敬、遠藤英徳、遠藤俊毅、上之原広司、富永悌二
2. 発表標題 2D perfusion angiographyを用いた頸動脈ステント留置術後の過灌流予測
3. 学会等名 第36回日本脳神経血管内治療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂田洋之、江面正幸、井上敬、遠藤英徳、上之原広司、富永悌二
2. 発表標題 頸動脈ステント留置術後の過灌流に対するミノサイクリン塩酸塩を用いた周術期管理
3. 学会等名 第79回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2020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
--	---------------------------	-----------------------	----

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