

令和 7 年 6 月 25 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2024

課題番号：20K09137

研究課題名（和文）病態特異的免疫グロブリンで制御される大動脈解離メカニズムの解明

研究課題名（英文）Molecular mechanism of aortic dissection: the role of B cell and immunoglobulin

研究代表者

古庄 文（Furusho, Aya）

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：80597427

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）：ヒト大動脈解離組織の炎症細胞サブセット解析でB細胞とヘルパーT細胞サブセットからなるクラスターと、M1/M2マクロファージと好中球からなるクラスター2が同定された。これらのクラスターはB細胞・M2マクロファージによって連結されていた。マウス解離モデルにおいて解離関連遺伝子群のネットワーク解析により細胞増殖、炎症応答などのサブネットワークが明らかになり、B細胞関連遺伝子群は特有な制御系を形成することが示唆された。マウス解離モデルにおいてB細胞が免疫グロブリンを介して解離を増悪させることが示された。空間トランスクリプトーム解析を行ないB細胞遺伝子群の局在が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究で、大動脈解離病態では細胞間相互作用および遺伝子間相互作用がダイナミックなネットワークを形成しており、その中でB細胞および免疫グロブリンがハブの役割を果たしていることが示唆された。本研究から得られた知見は大動脈解離病態を個々の細胞や遺伝子の変化ではなくネットワークとして捉える視点を提供し、病態マーカーや治療標的を同定する際の基盤的な知識になるとと思われる。

研究成果の概要（英文）：In the analysis of inflammatory cell subsets in human aortic dissection tissue, two clusters were identified: one composed of B cells and helper T cell subsets, and another composed of M1/M2 macrophages and neutrophils. These clusters were found to be interconnected via B cells and M2 macrophages. In a mouse model of aortic dissection, network analysis of dissection-related gene groups revealed subnetworks associated with cell proliferation and inflammatory responses, among which B cell-related gene groups constitute a distinct regulatory system. In the same model, B cells were shown to exacerbate dissection through immunoglobulin-mediated mechanisms. Spatial transcriptomic analysis demonstrated the localized distribution of B cell-related gene groups.

研究分野：分子循環器学

キーワード：大動脈解離 炎症応答 B細胞 免疫グロブリン ネットワーク解析

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大動脈解離は突発的かつ致死的で原因不明の疾患である。大動脈壁に亀裂が突然生じ壁破壊が急速に進行するため、大動脈破裂、心タンポナーデ、重要臓器の虚血など重篤な病態を引き起こす。本邦では年間数万人が発症し、中高年男性に好発し社会的影響も大きい。

解離が上行大動脈に及ぶ Stanford A 型では外科的緊急治療が行われるが手術死亡率は高い。解離が上行大動脈に及ばない Stanford B 型では安静、降圧療法が基本である。A 型、B 型のいずれでも解離後の大動脈壁は脆弱で、発症 5 年以内に半数が瘤化、破裂、再解離、末梢虚血など破壊進行による合併を起こす。急性期および慢性期の大動脈壁破壊メカニズムは不明で、それを制御する方法は存在しない。

申請者の研究チームは壁破壊のメカニズム解明を目指して、再現性の高いマウス解離モデルを開発した。申請者らはこのモデルを用いて、組織破壊因子や保護因子を次々に明らかにしてきた。破壊因子や保護因子の多くは炎症機転に関わっており、他の研究者からの報告でも炎症の重要性が指摘されている。

これらの研究からは急性期および慢性期の組織破壊が促進因子と抑制因子のバランスで制御されることが示唆される。しかしこのバランスの統合的な制御メカニズムは不明である。

申請者は大動脈瘤における壁破壊に B 細胞機能、特に自然 IgG (特定抗原の感作なしに存在する IgG) が重要であることを報告した (JAHA 2018)。

2. 研究の目的

IgG の作用には多面性があるが、活性化型 Fcγ 受容体や補体を介する炎症促進と、抑制型 Fcγ 受容体を介する炎症抑制に大別される。申請者は、IgG の機能の多面性および大動脈組織における出現時期・場所の特徴から、IgG が急性期および慢性期の炎症と組織破壊を統合的に制御する可能性に気づいた。

本研究では「大動脈解離における組織破壊病態の制御メカニズムは何か？」を探求した。IgG の作用の多面性に着目し、大動脈解離病態に果たす役割を検討した。

3. 研究の方法

ヒト大動脈解離組織の炎症細胞サブセット解析

マウス解離モデルにおいて解離関連遺伝子群のネットワーク解析

マウス解離モデルにおける B 細胞と免疫グロブリンの役割解析

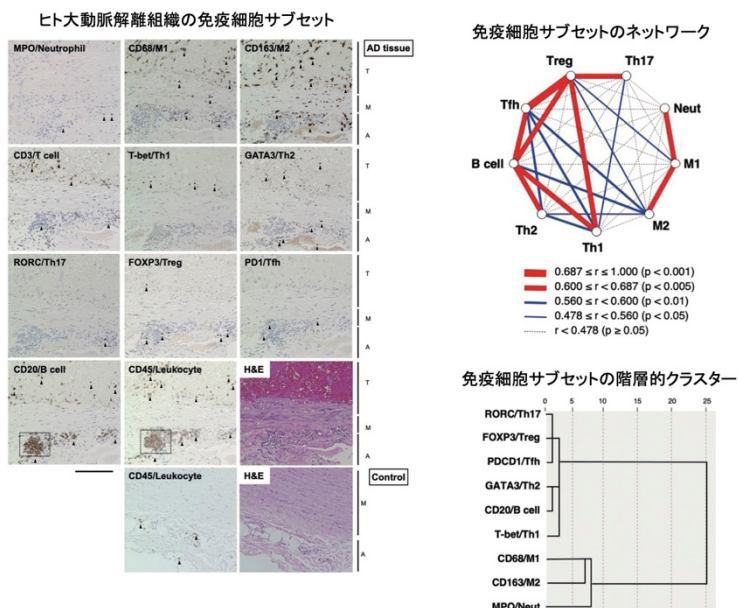
B 細胞及び免疫グロブリンの機能に関わるシグナル分子 Syk の機能解析

マウス解離モデルにおける遺伝子発現制御ネットワーク：B 細胞関連遺伝子群の位置付け

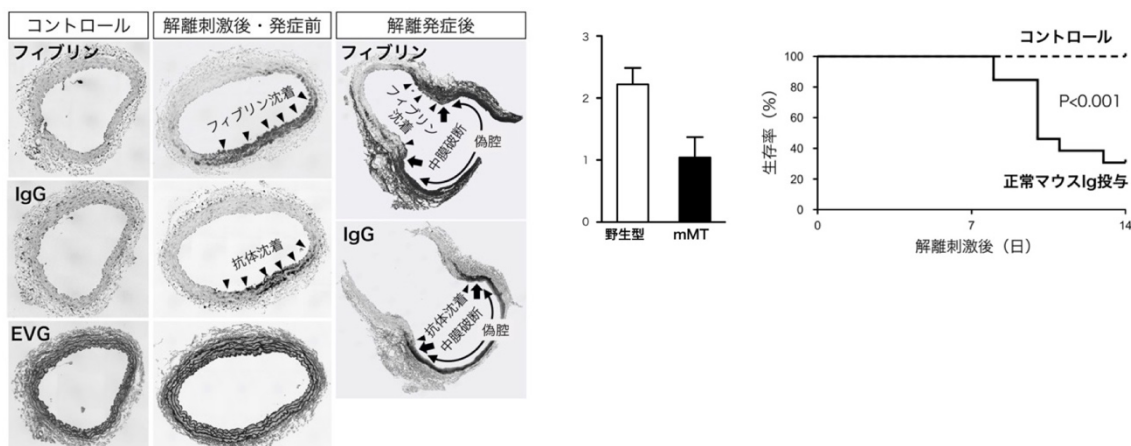
マウス解離組織の空間トランスクリプトーム解析：B 細胞関連遺伝子群の局在

4. 研究成果

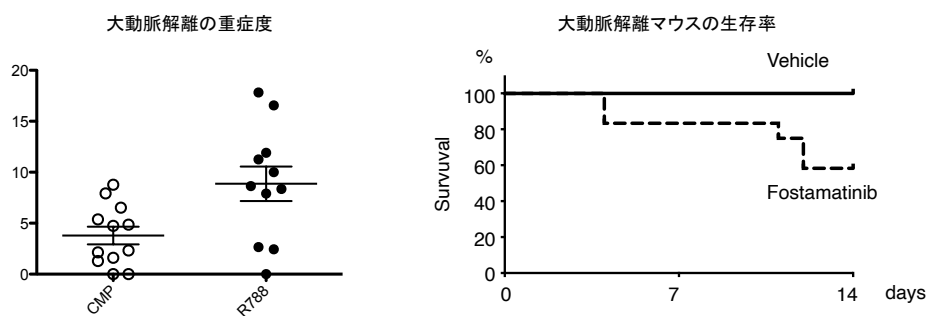
ヒト大動脈解離組織の炎症細胞サブセット解析で B 細胞とヘルパー T 細胞サブセットからなるクラスターと、M1/M2 マクロファージと好中球からなるクラスター 2 が同定された。これらのクラスターは B 細胞・M2 マクロファージによって連結されていた



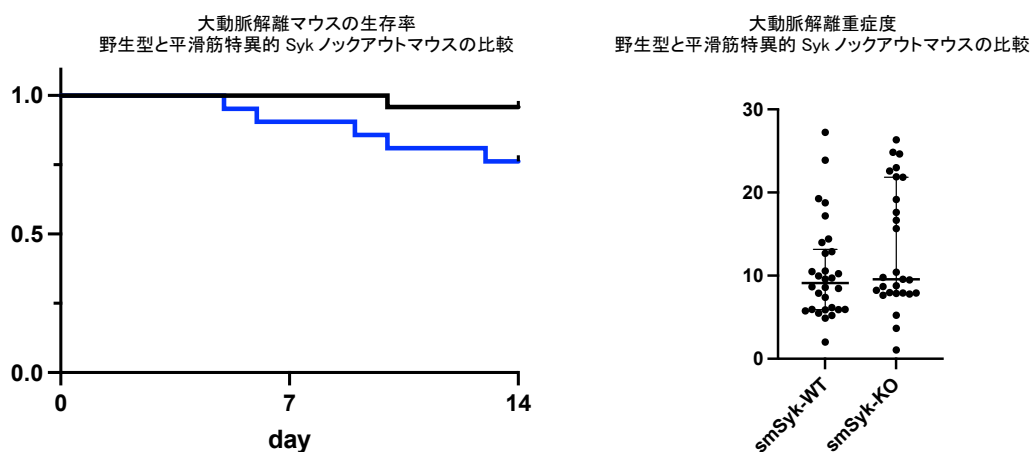
野生型マウスと B 細胞欠損マウス（免疫グロブリンも欠損）でマウス解離モデルを作成し、B 細胞および免疫グロブリンを欠損したマウスでは解離が抑制されることを見出した。解離刺激後の大動脈壁には発症前から解離好発部位に IgG および自然 IgG の抗原であるフィブリノゲンが沈着していた。B 細胞欠損マウスに外因性の正常マウス免疫グロブリンを投与すると大動脈解離は増悪し死亡率も高くなった。



B 細胞及び免疫グロブリンの機能に関わるシグナル分子 Syk の阻害薬 (R788, Fostamatinib) を投与すると大動脈解離は重症化し死亡率も高くなった。



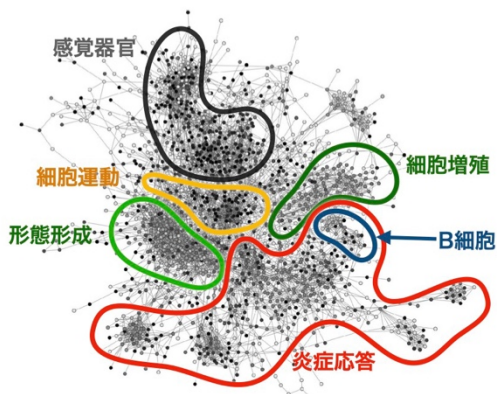
平滑筋細胞特異的 Syk ノックアウトマウスでは野生型と比較して大動脈解離は重症化し生存率が低下する傾向が見られた。



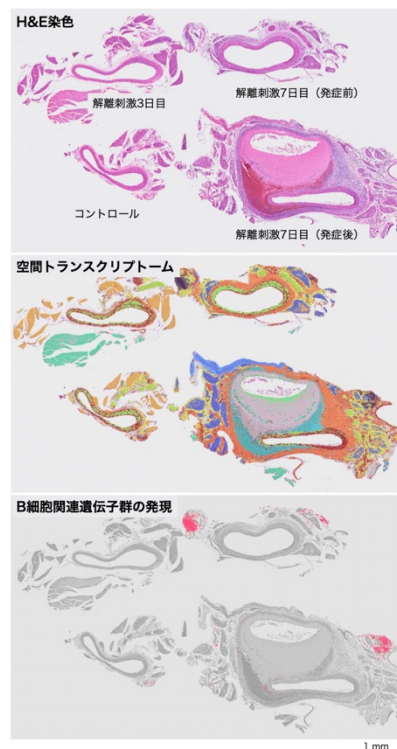
マウス解離モデルにおいて解離関連遺伝子群のネットワーク解析により細胞増殖、炎症応答などのサブネットワークが明らかになり、B細胞関連遺伝子群は特異的な制御系を形成することが示唆された。

空間トランスクリプトーム解析を行ないB細胞遺伝子群の局在が示された。B細胞は正常大動脈ではごくわずか、解離刺激後から経時的にクラスターを形成して浸潤し組織破壊と共に組織散在性の局在を示した。

大動脈関連遺伝子群の発現制御ネットワーク



大動脈解離組織の空間トランスクリプトーム



今回の研究で、大動脈解離病態では細胞間相互作用および遺伝子間相互作用がダイナミックなネットワークを形成しており、その中で B 細胞および免疫グロブリンがハブの役割を果たしていることが示唆された。本研究から得られた知見は大動脈解離病態を個々の細胞や遺伝子の変化ではなくネットワークとして捉える視点を提供し、病態マーカーや治療標的を同定する際の基盤的な知識になると思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6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 Negoto, Shinya Aoki, Hiroki Ohshima, Koichi Nakamura, Eiji Shojima, Takahiro Takagi, Kazuyoshi Otsuka, Hiroyuki Takaseya, Tohru Hiromatsu, Shinichi Tayama, Eiki	4. 巻 70
2. 論文標題 Cell type-specific relationships among immune cells in the human aortic dissection tissue	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Kurume Medical Journal	6. 最初と最後の頁 145-155
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2739/kurumemedj.MS7034007	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 1. 青木浩樹	4. 巻 92
2. 論文標題 大動脈瘤の成因と分子病態	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 497-502
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 無
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 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 Kanamoto Ryo, Aoki Hiroki, Furusho Aya, Otsuka Hiroyuki, Shintani Yusuke, Tobinaga Satoru, Hiromatsu Shinichi, Fukumoto Yoshihiro, Tanaka Hiroyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 The Role of Syk in Inflammatory Response of Human Abdominal Aortic Aneurysm Tissue	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Vascular Diseases	6. 最初と最後の頁 151 ~ 157
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3400/avd.oa.20-00009	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 -

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 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 -

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 16件)

1. 発表者名 Nakao E, Aoki H, Majima R, Hashimoto Y, Shibata R, Hayashi M, Ohno-Urabe S, Furusho A, Norifumi N, Hirakata S, Fukumoto Y
2. 発表標題 The role of cellular senescence in aortic dissection
3. 学会等名 Basic Cardiovascular Sciences (BCVS) Scientific Sessions 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nakao E, Aoki H, Majima R, Hashimoto Y, Shibata R, Hayashi M, Ohno-Urabe S, Furusho A, Norifumi N, Hirakata S, Fukumoto Y
2. 発表標題 The role of cellular senescence in aortic dissection
3. 学会等名 European Society of Cardiology (ESC) Congress 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ohno-Urabe S, Aoki H, Furusho A, Hashimoto Y, Nakao E, Shibata R, Nishida N, Ito S, Majima R, Fukumoto Y
2. 発表標題 B cells and immunoglobulins promote aortic dissection in mice.
3. 学会等名 European Society of Cardiology (ESC) Congress 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shibata R, Aoki H, Ohno-Urabe S, Nakao E, Hashimoto Y, Majima R, Hori-Hayashi M, Furusho A, Nishida N, Hirakata S and Fukumoto Y
2. 発表標題 Diverse role of spleen tyrosine kinase (Syk) in pathogenesis of aortic dissection
3. 学会等名 American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nakao E, Aoki H, Majima R, Hashimoto Y, Shibata R, Hayashi M, Ohno-Urabe S, Furusho A, Norifumi N, Hirakata S, Fukumoto Y
2. 発表標題 The role of cellular senescence in aortic dissection
3. 学会等名 American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shibata R, Aoki H, Ohno-Urabe S, Nakao E, Hashimoto Y, Majima R, Hori-Hayashi M, Furusho A, Nishida N, Hirakata S and Fukumoto Y
2. 発表標題 Diverse role of spleen tyrosine kinase (Syk) in pathogenesis of aortic dissection
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nakao E, Aoki H, Majima R, Hashimoto Y, Shibata R, Hori-Hayashi M, Ohno-Urabe S, Furusho A, Nishida N, Hirakata S and Fukumoto Y
2. 発表標題 The role of cellular senescence in aortic dissection
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nakao E, Aoki H, Majima R, Hashimoto Y, Shibata R, Hayashi M, Ohno-Urabe S, Furusho A, Norifumi N, Hirakata S, Fukumoto Y
2. 発表標題 The role of cellular senescence in aortic dissection
3. 学会等名 European Society for Cardiology Congress 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakao E, Aoki H, Majima R, Hashimoto Y, Shibata R, Hayashi M, Ohno-Urabe S, Furusho A, Norifumi N, Hirakata S, Fukumoto Y
2. 発表標題 The role of cellular senescence in aortic dissection
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shibata R, Aoki H, Nakao E, Majima R, Hashimoto Y, Hayashi M, Ohno-Urabe S, Furusho A, Norifumi N, Hirakata S, Fukumoto Y
2. 発表標題 Diverse Role of Spleen Tyrosin Kinase (Syk) In Pathomechanism of Aortic Dissection
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Majima R, Aoki H, Hashimoto Y, Hayashi M, Ito S, Ohno-Urabe S, Fukumoto Y
2. 発表標題 The role of Fak in murine model of aortic dissection
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青木浩樹
2. 発表標題 大動脈壁の防御・破壊・修復機構
3. 学会等名 第50回日本血管外科学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青木浩樹
2. 発表標題 大動脈解離の分子病態:増殖応答から炎症応答まで
3. 学会等名 第63回日本脈管学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022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、西田憲文、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 (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1. 発表者名 Nishida N, Furusho A, Aoki H, Hirakata S, Ito S, Hayashi M, Hashimoto Y, Majima R, Fukumoto Y
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 Hashimoto Y, Aoki H, Majima R, Hayashi M, Nishida N, Ito S, Furusho A, Hirakata S, Ohno-Urabe S, Fukumoto Y
2. 発表標題 Syk activation is a defense mechanism of aortic wall against 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 Nishida N, Aoki H, Ohno-Urabe S, Nishihara M, Furusho A, Hirakata S, Hayashi M, Ito S, Yasukawa H, Fukumoto Y
2. 発表標題 Regulation of Extracellular Matrix Metabolism in Aortic Dissection.
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nishida N, Aoki H, Ohno-Urabe S, Nishihara M, Furusho A, Hirakata S, Hayashi M, Ito S, Yasukawa H, Fukumoto Y
2. 発表標題 High salt and IL-17A cooperatively worsens aortic dissection in mice.
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hashimoto Y, Aoki H, Majima R, Hayashi M, Nishida N, Ito S, Furusho A, Hirakata S, Ohno-Urabe S, Fukumoto Y
2. 発表標題 Syk activation is a defense mechanism of aortic wall against aortic dissection.
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会（国際学会）
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
研究分担者	青木 浩樹 (Aoki Hiroki) (60322244)	久留米大学・付置研究所・教授 (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