

令和 6 年 4 月 30 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08052

研究課題名（和文）大動脈解離におけるメカノバイオロジー機構の解明

研究課題名（英文）Mechanobiological mechanisms in aortic dissection

研究代表者

三好 亨（MIYOSHI, TORU）

岡山大学・大学病院・講師

研究者番号：70444651

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、ヒト胸部大動脈解離組織およびマウス胸部大動脈解離モデルの両方からTRPV2の分子動態について検討し、大動脈解離におけるメカノバイオロジー機構を解明することである。大動脈解離マウスモデルでは、コントロールにおける発生率は約80%と高率であった。しかし、血管平滑筋におけるTRPV2の発現が欠損したマウスでは、コントロールマウスに比べて大動脈解離の発現頻度が低いことが分かった。大動脈における遺伝子発現の違いを解析すると、TRPV2に関連するシグナルの重要性が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胸部大動脈解離は大動脈中膜が突然破断する疾患であるが、その病態はほとんど解明されていないため、発症予測や進行阻止は困難である。本研究において、大動脈解離発症におけるメカノセンサーであるTRPV2の重要性が明らかとなったことが、学術的な意義と考える。本結果は、大動脈解離の発症機構を解明していくうえで重要な知見となる。社会的意義としては、今後TRPV2もしくはその関連分子を標的とした治療戦略を開発することで、大動脈解離の新規発症予防戦略の開発につながる可能性があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to investigate the molecular dynamics of TRPV2 from both human thoracic aortic dissection tissue and a mouse model of thoracic aortic dissection and to elucidate the mechanobiological mechanisms in aortic dissection. In the mouse model of aortic dissection, the incidence in controls was as high as approximately 80%. However, mice deficient in TRPV2 expression in vascular smooth muscle showed a lower frequency of aortic dissection compared to controls. Analysis of the differences in gene expression in the aorta revealed the importance of TRPV2-related signalling.

研究分野：循環器内科

キーワード：大動脈解離

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

胸部大動脈解離は大動脈中膜が突然破断する疾患である。我が国を含む先進諸国で発症が急増しており、50歳以降の男性に多く発症し突然死を来すため社会的影響も大きい。しかし、マルファン症候群などの遺伝性疾患における胸部大動脈解離を除き、その病態はほとんど解明されていない。大動脈は恒常的にずり応力や伸展刺激などのメカニカルストレスにさらされており、大動脈解離の発症においてそれらの変化が重要であることが示唆されている。岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 システム生理学 片野坂友紀講師(研究分担者)らはこれまで、メカノセンサーである TRPV2 が大動脈平滑筋で発現すること (Circ Res. 2003 31;93:829-38)、さらに TRPV2 が心筋において圧負荷に対する機能維持に重要であることを報告してきた (Nat Commun. 2014 29;5:3932)。しかし、大動脈におけるメカノバイオロジー機構や、大動脈解離などの病態における TRPV2 の役割は不明である。

2. 研究の目的

ヒト胸部大動脈解離組織およびマウス大動脈解離モデルの両方から TRPV2 の分子動態を明らかにし、さらに TRPV2 を標的とした治療の基礎実験を行うことで、TRPV2 が大動脈解離における新規治療標的となりうるかを検討する。

3. 研究の方法

まず、ヒト大動脈瘤組織における TRPV2 の発現と酸化ストレスの関連の解析を行う。

人工血管置換術の際に得られた大動脈瘤の組織全体を収集(10症例を目標)。組織は、岡山大学病院バイオバンクから得る予定である。組織における TRPV2 の発現細胞や発現レベルをまず詳細に検討する。同時に、酸化ストレスを評価するために、4-ヒドロキシ-2-ノネナル(4-HNE)による染色を行うとともに、炎症細胞である好中球、マクロファージ、リンパ球、マスト細胞を免疫組織学的に検討し、また、細胞外マトリックスである、コラーゲン、プロテオグリカン、ヒアルロン酸、エラスチンの発現変化を組織染色にて評価する。In situ zymography にての MMP-2、-9 の活性部位を検討し、総合的にヒト大動脈瘤組織における、TRPV2 と酸化ストレス・炎症・細胞外マトリックス分解の関連を解析する。

次に、マウス大動脈解離モデルを用いて TRPV2 を介する遺伝子ネットワークならびに細胞外マトリックスへの影響の検討する。

マウス大動脈瘤は、C57BL/6 マウスに lysyl oxidase 阻害薬 (150mg/kg/day) とアンジオテンシン II (1000ng/kg/min)を同時に、2週間浸透圧ポンプで皮下投与し作成する。本研究では、血管平滑筋の役割を中心に検討を行うため、血管平滑筋特異的 TRPV2 欠損マウス (smTRPV2^{-/-}) とそのリッターメイトを用いる。また、免疫組織学的検討、リアルタイム PCR、ゼラチンゼイモ

グラフィーも行う。大動脈解離における TRPV2 の遺伝子制御機構解明のためマイクロアレイを行う。smTRPV2^{-/-}マウスとリッターメイトに lysyl oxidase 阻害薬とアンジオテンシン II を負荷後 1 週間で、遺伝子発現プロファイルをマイクロアレイ (Affymetrix 社) にて解析する。遺伝子発現の検討は、酸化ストレス、細胞外マトリックスの合成・分解、炎症関連分子を主として検討する。

培養血管平滑筋細胞における TRPV2 を介した酸化ストレス制御機構の検討を行い、分子動態を解明する。

smTRPV2^{-/-}マウスとリッターメイトのマウス大動脈より分離培養した血管平滑筋を用いて、TRPV2 を介した酸化ストレス関連の分子メカニズムを検討する。本研究では、ストレッチチャンパー (STREX 社) で細胞を培養し、伸展刺激下でアンジオテンシン II を添加した場合の変化も含め、シグナル制御に TRPV2 が、特に酸化ストレス産生とどのように関わっているかをを用いて検討する。

4 . 研究成果

コントロールマウスでの大動脈解離の発生率は約 80% と高率であった。しかし、血管平滑筋における TRPV2 の発現が欠損したマウスでは、コントロールマウスに比べて大動脈解離の発現頻度が低いことが分かった。また、大動脈破裂を起こす頻度も、血管平滑筋における TRPV2 の発現が欠損したマウスでは、コントロールマウスに比べて低かった。また、組織における遺伝子発現を検討したところ、TRPV2 の発現が欠損したマウスでは、炎症や細胞外マトリックス分解に関連する遺伝子発現がコントロールマウスに比較して低下していた。新規治療標的となりえる分子の探索をされに続けることで、治療法の開発につながると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Okamoto Yuko, Miyoshi Toru, Ichikawa Keishi, Takaya Yoichi, Nakamura Kazufumi, Ito Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Cardio-Ankle Vascular Index as an Arterial Stiffness Marker Improves the Prediction of Cardiovascular Events in Patients without Cardiovascular Diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Development and Disease	6. 最初と最後の頁 368 ~ 368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcdd9110368	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 Koide Yuji, Miyoshi Toru, Nishihara Takahiro, Nakashima Mitsutaka, Ichikawa Keishi, Miki Takashi, Osawa Kazuhiro, Ito Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 The Association of Triglyceride to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio with High-Risk Coronary Plaque Characteristics Determined by CT Angiography and Its Risk of Coronary Heart Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Development and Disease	6. 最初と最後の頁 329 ~ 329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcdd9100329	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 Kawamura Kohei, Ejiri Kentaro, Toda Hironobu, Yamanaka Toshiaki, Taniguchi Masato, Kawamoto Kenji, Tokioka Koji, Naito Yoichiro, Yoshioka Ryo, Karashima Eiji, Fujio Hideki, Fuke Soichiro, Fujiwara Yasukazu, Takaishi Atsushi, Seiyama Kosuke, Miyoshi Toru, Nakamura Kazufumi, Ito Hiroshi	4. 巻 81
2. 論文標題 Association between home-based exercise using a pedometer and clinical prognosis after endovascular treatment in patients with peripheral artery disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 222 ~ 228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2022.09.005	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 Nakashima Mitsutaka, Tanakaya Machiko, Miyoshi Toru, Saito Takaaki, Katayama Yusuke, Sakuragi Satoru, Ito Hiroshi	4. 巻 86
2. 論文標題 The Fibrosis-4 Index Predicts Cardiovascular Prognosis in Patients With Severe Isolated Tricuspid Regurgitation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1777 ~ 1784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-22-0109	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 Ichikawa Keishi, Miyoshi Toru, Kotani Kazuhiko, Osawa Kazuhiro, Nakashima Mitsutaka, Nishihara Takahiro, Ito Hiroshi	4. 巻 80
2. 論文標題 Association between high oxidized high-density lipoprotein levels and increased pericoronary inflammation determined by coronary computed tomography angiography	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 410 ~ 415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2022.06.015	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 Suruga K, Miyoshi T, Kotani K, Ichikawa K, Miki T, Osawa K, Ejiri K, Toda H, Nakamura K, Morita H, Ito H	4. 巻 324
2. 論文標題 Higher oxidized high-density lipoprotein to apolipoprotein A-I ratio is associated with high-risk coronary plaque characteristics determined by CT angiography.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Cardiol	6. 最初と最後の頁 193-198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2020.09.060	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 該当する

1. 著者名 Okada T, Miyoshi T, Doi M, Seiyama K, Takagi W, Sogo M, Nosaka K, Takahashi M, Okawa K, Ito H	4. 巻 13
2. 論文標題 Secular Decreasing Trend in Plasma Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids among Patients with Acute Coronary Syndrome from 2011 to 2019: A Single Center Descriptive Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 253-253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13010253	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 該当する

1. 著者名 Otsuka H, Miyoshi T, Ejiri K, Kohno K, Nakahama M, Doi M, Munemasa M, Murakami M, Nakamura K, Ito H	4. 巻 75
2. 論文標題 Possible Protective Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Acute Kidney Injury Following Elective Percutaneous Coronary Intervention: Secondary Analysis of a Multicenter, Randomized Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Med Okayama	6. 最初と最後の頁 45-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18926/AMO/61433	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 該当する

1. 著者名 Miyoshi T	4. 巻 28
2. 論文標題 Cardio-Ankle Vascular Index and Atrial Remodeling for Atrial Fibrillation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 584-585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.ED148	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 該当する

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Takahiro Nishihara, Toru Miyoshi, Keishi Ichikawa, Mitsutaka Nakashima, Takashi Miki, Masatoki Yoshida, Hironobu Toda, Masashi Yoshida, Kazufumi Nakamura, Hiroshi Morita and Hiroshi Ito
2. 発表標題 High Pericoronary Adipose Tissue Attenuation on Coronary Computed Tomography Angiography Predicts Cardiovascular Events in Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Toru Miyoshi, Hiroshi Itoh, Koji Shirai, Shigeo Horinaka, Jitsuo Higaki, Shigeo Yamamura, Atsuhito Saiki, Mao Takahashi, Mitsuru Masaki, Takafumi Ohkura, Kazuhiko Kotani, Takuro Kubozono, Ryo Yoshioka, Hajime Kihara, Koji Hasegawa, Noriko Satoh-Asahara, Hajime Orimo
2. 発表標題 Prognostic Value of Cardio-ankle Vascular Index as a Marker of Arterial Stiffness for Cardiovascular Events: the CAVI-J Study
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 三好 亨	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 169
3. 書名 一からわかる循環器腎臓病学	

〔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	中村 一文 (Nakamura Kazufumi) (10335630)	岡山大学・医歯薬学域・准教授 (15301)	
研究分担者	米澤 朋子 (Yonezawa Tomoko) (30304299)	岡山大学・医歯薬学域・助教 (15301)	
研究分担者	片野坂 友紀 (katanosaka Yuki) (60432639)	岡山大学・医歯薬学域・准教授 (15301)	

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