

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 1 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22590829

研究課題名（和文） 分子生物学と医工学を用いた大動脈瘤病態への新規アプローチ

研究課題名（英文） A New Approach to Aortic Aneurysm Research

研究代表者 吉栖 正生 (YOSHIZUMI MASAO)

広島大学・医歯薬保健学研究院・教授

研究者番号：20282626

研究成果の概要（和文）：

これまでの臨床研究で、血清 OPG レベルと血管疾患の間に相関関係が示されているが、ヒト動脈瘤組織中 OPG レベルに関してのデータは一様ではない。そこで我々は動脈瘤形成における OPG の役割を検討したところ、OPG はマウスの動脈瘤形成に対し、抑制効果を示した。また我々は、研究の新規アプローチとして動脈疾患に対する医学・工学連携研究組織を立ち上げ、新規血管内皮機能測定装置を開発した。

研究成果の概要（英文）：

Although clinical studies in patients showed a positive association between serum osteoprotegerin (OPG) levels and vascular diseases, there are conflicting reports regarding OPG levels in human aortic aneurysm tissue. Accordingly, we aimed to investigate the role of OPG in aortic aneurysm formation. Our results suggest that OPG may have a protective role against aneurysm formation in mice probably through anti-inflammatory or anti-apoptotic effect.

As a new approach to arterial diseases, we have developed a consortium of biomedical engineering, and developed a new apparatus for evaluating vascular endothelial function.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：大動脈瘤 循環器病学 血管粘弾性 血管超音波 動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

1-1. 新規マウス腹部大動脈瘤モデル

我々は以前、骨代謝関連因子として知られ

るオステオプロテジェリン (OPG) の KO マウスを用いて血管石灰化モデルを作製した。

一方、山口大(現・久留米大)の青木らは、塩化カルシウム局所投与による大動脈瘤作

製モデルを用いて、瘤形成における JUN キナーゼの役割を發表している。

我々は、OPG/KO マウスを用いて、腹部大動脈に著明な大動脈瘤を形成することに成功した。この巨大瘤の組織では弾性線維がほとんど消失している。本モデルは著明な血管石灰化をともなっており、ヒトの大動脈瘤に類似している。

1-2. 医工学を用いたヒト血管の力学的特性の解析

研究分担者の辻らは、血管壁インピーダンスモデルを用いて血管の粘弾性インデックス、すなわち力学的特性（弾性・剛性値と粘性値）を推定する系を確立している。血管粘弾性インデックスの推定は、1つの心周期にわたり、血圧と血管径を連続して同時記録し解析することにより可能となる。

1-3. 新規・腹部大動脈瘤スクリーニング検査装置

近年、動脈硬化を背景とする腹部大動脈瘤（AAA）が増加しており、腹部エコー検査で偶然に発見されるケースが多い。しかし一般に内科の再来外来等では診察時間の制約があり、腹部診察を行う機会は多くなく、触診や聴診をすれば異常を疑う程度まで瘤径が増大していても気付かれないことが多い。工学部との連携研究グループで、そのような血管疾患の診断装置の開発を進めている。

2. 研究の目的

2-1. 血管標本の力学的特性の計測と分子特性の解析

研究分担者の辻らとともに血管標本（マウス大動脈サンプルおよび手術時に採取したヒト検体）の力学的特性（弾性・剛性と粘性）を直接計測するシステムを開発する。同じ血管標本に対して、分子生物学・生化学的分析や、電子顕微鏡による構造解析を行い、力学的特性データを比較検討する。

合わせて OPG/KO マウスにおいて大動脈瘤が野生型マウスよりも拡大する分子機序の検討も行う。

2-2. ヒト血管の力学的特性の解析

ヒト血管の力学的特性（弾性・剛性値と粘性値）を間接的に計測するシステムを開発をさらに進め、大動脈および冠動脈において、様々な疾患におけるデータを収集し、血管の力学的特性（弾性・剛性値と粘性値）の血管病態マーカーないしは予後予測因子としての可能性を探る。

2-3. 新規・腹部大動脈瘤スクリーニング検査装置の開発

腹部に複数のセンサーを置くことにより、腹部大動脈の脈波情報を腹部全体で同時に捕捉し、異常な大動脈脈波を検出できる腹部大動脈瘤のスクリーニング検査装置（実証タイプ、引き続き実用タイプ）を作製し、検診現場での実用化・商品化を目指す。

3. 研究の方法

3-1. 新たに開発した「血管石灰化を伴い著明に拡大するマウス大動脈瘤モデル」において、医工学により得られる血管の力学的特性のデータと、生物学・生化学的データとを照らし合わせ、病的な血管における力学的特性の異常が、いかなる分子特性の変化に基づいているのかを解析する。

血管標本（マウス大動脈サンプルおよび手術時に採取した検体）の力学的特性（弾性・剛性と粘性）を計測するシステムを開発する。具体的には、37℃に加温した生理食塩水内でサンプルの一端を保持し、流体噴流発生装置により応力を加え、その偏位をレーザ変位計装置で測定し、力学的特性（弾性・剛性値と粘性値）を解析する。サンプル入手から測定までの時間や保管状態などの影響について、予備実験を繰り返し検討する。

3-2. 医工学を用い、様々な疾患におけるヒト血管（大動脈・冠動脈）の力学的特性を検討する。

現在、ヒトの指尖動脈ないしは前腕動脈系（両者とも細動脈レベル）において、連続血圧と血管径を同時測定することにより血管粘弾性インデックスを推定している。細動脈レベルでの血管径は、直接計測できないため、指尖プレチスモグラムないしストレーンゲージ・プレチスモグラムの測定値で代替している。

本研究ではこれを大動脈および冠動脈等全身に適用し、特に病態と関連してデータを収集する。

3-3. 医工学を用いた新規・腹部大動脈瘤スクリーニング検査装置の開発を進める。

現在開発しているプロトタイプを、実証タイプに発展させる。

具体的には、センサー部分を小型化し、腹部に複数のセンサーを置くことにより、腹部大動脈の脈波情報を腹部全体で同時に捕捉することを目指す。部位としては少なくとも上腹部正中と、臍部周辺、鼠径部に近い左右下腹部など少なくとも4カ所以上が必要である。

腹部大動脈は左右の総腸骨動脈に分岐するが、腹部大動脈瘤 AAA はしばしば総腸骨動脈まで巻き込んで形成される。従って脈波情報を腹部全体にわたって収集し、異常波形や異常振動の検出力を向上させる。

また、同じ工学部との連携研究グループで、血管疾患発症に深く関連する血管内皮機能の診断装置の開発を進めた。

4. 研究成果

4-1. マウス腹部大動脈瘤モデルとその応用
オステオプロテジェリン（OPG）ノックアウト・マウスを用いた大動脈瘤モデルに対し

て、スクリーニングとして種々の薬剤による介入を行った結果、瘤形成の抑制効果があるものとして eicosapentaenoic acid (EPA) が見いだされた。

食餌への EPA 添加により、中膜弾性線維の破壊が強く抑制され、石灰化も減少した。血管壁の破壊が抑制される機序として、マトロプロテアーゼ (MMP) を抑制する TIMP-1 の発現上昇が関与している可能性が示唆された。

野生型マウスで大動脈瘤形成時に OPG の発現が上昇することが、再現性を持って示され、OPG が障害を受けた血管で代償的に上昇している可能性が示唆された。現在、データを追加し投稿準備中である。

4-2. 医工学を用いたヒト血管の力学的特性の解析

冠動脈において、血管内エコー (IVUS) による画像取得と時相を揃えて観血的血圧を記録し、力学的特性を解析した。その結果、動脈硬化による力学的特性、特に弾性の変化は血管壁全周で一様ではなく、特に石灰化の影響を受けることが示唆された。また力学的特性のなかで、粘性のしめる割合が冠動脈においては比較的低いことが示された。更に、角度ごとの解析を進めている。

4-3. 医工学による血管疾患診断装置の開発

大動脈瘤検査スクリーニング検査装置・実証タイプへの発展を目指している。腹部大動脈は左右の総腸骨動脈に分岐するが、腹部大動脈瘤 AAA はしばしば総腸骨動脈まで巻き込んで形成される。従って脈波情報を腹部全体にわたって収集し、異常波形や異常振動の検出力を向上させる試みを行っている。

同じ医工学研究の枠組みを用いて、血管の力学的特性を規定するファクターである血管内皮機能をこれまでよりも簡便かつ再現性よく測定できるシステムの開発に成功し、特許を出願した。大動脈瘤検査スクリーニング検査装置 (実証タイプ) の開発を進めるなかで、脈波情報の収集と解析技術の向上が達成でき、特に背部から採取する生体脈波情報の取得が安定して行えるようになった。これにもとづきデータを収集・解析中である。

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 6 件)

1. Kokubo H, Miyagawa-Tomita S, Nakashima Y, Kume T, Yoshizumi M, Nakanishi T, Saga Y., Hesr2 knockout mice develop aortic valve disease with advancing age, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 査読有, 33 巻, 2013, e84-e92
doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300573.

2. Osako MK, Nakagami H, Shimamura M, Koriyama H, Nakagami F, Shimizu H, Miyake T, Yoshizumi M, Rakugi H, Morishita R., Cross-Talk of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand signaling with renin-angiotensin system in vascular calcification, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 査読有, 33 巻, 2013, 1287-1296.

doi: 10.1161/ATVBAHA.112.301099.

3. Ukawa T, Takayanagi T, Morimoto H, Higashi Y, Idei N, Yoshizumi M, Tsuji T., Novel non-invasive method of measurement of endothelial function: enclosed-zone flow-mediated dilatation (ezFMD), *Med Biol Eng Comput.*, 査読有, 50 巻, 2012, 1239-1247

DOI: 10.1007/s11517-012-0955-z

4. Murata K, Yoshizumi M 他, Noninvasive biological sensor system for detection of drunk driving, *IEEE Trans Inf Technol Biomed.*, 査読有, 15 巻, 2011, 19-25

5. Okuhara K, Yoshizumi M 他, Change in bilirubin level following acute myocardial infarction is an index for heme oxygenase activation, *South Med J*, 査読有, 103 巻, 2010, 876-881

6. Yoshida N, Yoshizumi M 他, Transthoracic tissue Doppler assessment of left atrial appendage contraction and relaxation: their changes with aging, *Echocardiography*, 査読有, 27 巻, 2010, 839-846

[学会発表] (計 3 件)

1. 吉栖 正生, 鶴川 貞二, 高柳 恒夫, 森本 陽香, 久保 諒祐, 平野 陽豊, 東 幸仁, 出井 尚美, 木原 康樹, 辻 敏夫, オシロメトリック法血圧測定を応用した新しい血管内皮機能計測装置の開発-積分カフ脈波拡張率の導入, 日本高血圧学会, 20 Sep 2012, 名古屋

2. Batmunkh Bumdelger, Ishida M, Yoshizumi M 他, Eicosapentaenoic acid reduces formation of abdominal aortic aneurysm in osteoprotegerin knock out mice, the 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 17 March 2012, Fukuoka

3. Yoshizumi M and Tsuji T 他, Vascular Function and Biomedical Engineering/Recent Advance in Cardiovascular Medicine, Symposium for the 50th Anniversary of Taipei Medical University, 18 April 2010, Taipei

[図書] (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況（計1件）

名称：血管内皮機能評価装置

発明者：辻 敏夫，吉栖 正生ほか

権利者：広島大学

種類：特許出願

番号：2011-276925

出願年月日：H23.12.19

国内外の別：国内

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉栖 正生 (YOSHIZUMI MASAO)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・
教授

研究者番号：20282626

(2) 研究分担者

石田 万里 (ISHIDA MARI)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・
講師

研究者番号：30359898

辻 敏夫 (TSUJI TOSHIO)

広島大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：90179995

(3) 連携研究者

()

研究者番号：