

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5月19日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591543

研究課題名（和文） 大動脈解離の分子病態機序の解明と新規治療法の開発

研究課題名（英文） Molecular pathogenesis of aortic dissection

研究代表者

鈴木 亮 (SUZUKI RYO)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10570319

研究成果の概要（和文）：大動脈解離は突然発症する致死性の疾患であり、外科手術以外の新たな治療選択肢を病因・病態に基づいて開発することが求められている。本研究では、ヒト大動脈組織ならびにマウスモデルにおける Angiotensin II シグナル系の解析を行い、その結果から、大動脈組織における Angiotensin II 刺激が下流の炎症シグナルを活性化し大動脈解離発症に関与する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Acute aortic dissection is a common life-threatening disorder affecting the aorta. The mechanisms underlying the development of aortic dissection remain largely unknown. In this study, we examined the significance of angiotensin II signaling in the development of aortic dissection.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
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：外科系臨床医学、胸部外科学

キーワード：大動脈解離

1. 研究開始当初の背景

(1) 大動脈解離は「大動脈壁が中膜のレベルで二層に剥離し動脈走行に沿ってある長さを持ち二腔になった状態」である。その発症は突然でかつ数秒で病態が形成される。特に Stanford A 型は致死性の合併症を伴い、発症から1時間当たり1～2%の致死率があるともいわれ、緊急手術が必要とされている。手術死亡率も高く、2008年の日本胸部外科学会の報告で急性大動脈解離の手術件数は

Stanford A 型 2953 件、Stanford B 型 156 件、手術死は各々10.9%、21.2%と記されている。

また、救命症例でも術後遠隔期に残存した解離腔の拡大、病的動脈の再解離や瘤化、それによる破裂の可能性といった様々な問題点が存在し临床上非常に悩まされる。現在、予防法は無く、発症機序の分子生物学的な解明により手術以外の新たな治療選択肢の開発が必要である。

(2) 大動脈解離の機序に関して、大動脈壁性状の脆弱化が推測されているが、その分子メカニズムは未だ解明されていない。

大動脈解離の危険率が高いとされる遺伝性大動脈疾患(Marfan 症候群)において、大動脈壁における Angiotensin II-Transforming Growth Factor (TGF)- β 系シグナルの異常亢進が報告され (Mizuguchi, Nat Genet 2004)、大動脈壁の脆弱性の中心的役割として注目されている。Marfan 症候群では大動脈解離の発症予防に TGF- β シグナルを阻害する Angiotensin II 受容体拮抗薬 (ARB) 投与の有用性が報告され (Habashi, Science, 2006)、米国において ARB(ロサルタン)の臨床治験が施行されている。

一方、非遺伝性(通常)の大動脈解離の病態機序に関する知見はほとんどなく、分子生物学的な発症機序は全く明らかではない。遺伝性大動脈疾患(Marfan 症候群)では Angiotensin II-TGF- β 系シグナル系の異常は大動脈壁脆弱性の主要因子である。非遺伝性のもでも同様の機序が十分考えられる。

2. 研究の目的

研究の目的は、未知である非遺伝性大動脈解離の分子メカニズムを Angiotensin II 系およびその下流のシグナル系に着目し解明することと、解明したメカニズムから大動脈解離の発症予防に関する治療法を考案することである。

3. 研究の方法

(1) ヒト大動脈組織の観察：大動脈解離症例の手術時に、解離病変部を含む胸部大動脈組織を部位別に採取し標本とした(計 18 症例；非遺伝性 13 例、Marfan 症候群等の遺伝性 5 例)。対照として、冠動脈バイパス時の上行大動脈壁を用いた(計 3 症例)。

(2) ヒト大動脈組織の培養実験：大動脈疾患症例の手術時に得られた大動脈組織を用いて培養実験を行った。培養ヒト大動脈組織において、Angiotensin II 刺激の介入を行い、培養上清ならびに組織中の炎症関連分子 (Smad2、extracellular signal regulated kinase (ERK)、matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)) の解析を行った。

(3) マウスモデルを用いた実験：Angiotensin II 系シグナルの解離発症における役割を解明するため、20 週齢の雄マウス (C57BL6) に Angiotensin II (2500ng/kg/min) を浸透圧ポンプにより 7 日間持続投与した。Angiotensin II 投与開始前と開始 3 日後に血圧測定を行い、Angiotensin II 投与開始 7 日後に犠牲死させ、大動脈を全長摘出し標本とした。

4. 研究成果

(1) 非遺伝性大動脈解離症例ならびに遺伝性大動脈解離症例の病理組織では、解離した病変部位のみならず、解離が及んでいない中枢側部位でも弾性線維の破壊が観察された。解離が及んでいない中枢側部位に着目してシグナル分子の観察を行ったところ、TGF- β 活性化指標であるリン酸化型 Smad2 ならびに炎症性シグナル分子 JNK の活性化指標であるリン酸化型 JNK が主に中膜層に検出された(長澤ら, 2012 年日本外科学会)。

(2) 培養ヒト大動脈組織実験系において、Angiotensin II 刺激後に病変部組織では炎症性シグナル分子 ERK が活性化するのに対し、対照組織では ERK の活性化がみられなかった。さらに大動脈病変組織では Angiotensin II 刺激後にリン酸化型 Smad2 とマトリクス分解酵素 MMP-9 の増加が認められた。また、この刺激応答は ERK 阻害剤で抑制された (Nagasawa et al, Journal of Surgical Research, 2013)。

(3) Angiotensin II 投与開始後 3 日目に全てのマウスで血圧上昇が見られた。投与開始後 7 日目の摘出大動脈では、30-40%のマウスで大動脈病変が認められた。病変は、上行大動脈あるいは腎動脈上腹部大動脈のどちらかあるいは両方にみられ、組織学的に解離に特徴的な中膜の断裂と同部への炎症細胞浸潤が認められた(長澤ら, 2013 年日本心臓血管外科学会)。

(4) 本研究で得られた以上の結果は、Angiotensin II 刺激が大動脈組織の炎症シグナル系を活性化し大動脈解離発症をきたすというわれわれの仮説に矛盾しなかった。今後は、さらに詳細な分子機序を解明するとともに、Angiotensin II 系あるいはその下流のシグナル系の抑制による解離発症防止法の開発に繋げる計画である。

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 11 件)

- ①. Nagasawa A, Yoshimura K, Suzuki R, Mikamo A, Yamashita O, Ikeda Y, Tsuchida M, Hamano K. Important Role of the Angiotensin II Pathway in Producing Matrix Metalloproteinase-9 in Human Thoracic Aortic Aneurysms. Journal of Surgical Research. 2013. 印刷中. 査読有

- DOI:10.1016/j.jss.2012.12.012.
- ②. Yoshimura K, Aoki H. Recent Advances in Pharmacotherapy Development for Abdominal Aortic Aneurysm. *International Journal of Vascular Medicine*. 2012: 648167, 2012. 査読有 DOI:10.1155/2012/648167
 - ③. 長澤綾子, 吉村耕一, 濱野公一, 土田正則. 大動脈解離発生における JNK アイソフォームの役割. *新潟県医師会報* 752, p8-10, 2012. 査読無
 - ④. Kurazumi H, Mikamo A, Fukamitsu G, Kudou T, Sato M, Suzuki R, Ikenaga S, Shirasawa B, Hamano K. Validation of the JapanSCORE versus the logistic EuroSCORE for predicting operative mortality of cardiovascular surgery in Yamaguchi University Hospital. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 59(9):599-604, 2011. 査読有 DOI:10.1007/s11748-011-0784-2.
 - ⑤. Kurazumi H, Kubo M, Ohshima M, Yamamoto Y, Takemoto Y, Suzuki R, Ikenaga S, Mikamo A, Udo K, Hamano K, Li TS. The effects of mechanical stress on the growth, differentiation, and paracrine factor production of cardiac stem cells. *PLoS One*. 6(12):e28890, 2011. 査読有 DOI:10.1371/journal.pone.0028890.
 - ⑥. Suzuki R, Mikamo A, Kurazumi H, Hamano K. Delayed sternal closure after vacuum-assisted closure therapy for tracheo-innominate artery fistula repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 13(2):229-31, 2011. 査読有 DOI:10.1510/icvts.2011.269985.
 - ⑦. Kobayashi T, Mikamo A, Kurazumi H, Suzuki R, Shirasawa B, Hamano K. Secondary omental and pectoralis major double flap reconstruction following aggressive sternectomy for deep sternal wound infections after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg*. 18;6:56, 2011. 査読有 DOI:10.1186/1749-8090-6-56.
 - ⑧. Kurazumi H, Mikamo A, Suzuki R, Hamano K. Mitral-valve replacement for a severely calcified mitral annulus: a simple and novel technique. *Eur J Cardiothorac Surg*. 39(3):407-9, 2011. 査読有 DOI:10.1016/j.ejcts.2010.06.017.
 - ⑨. 鈴木 亮, 美甘章仁, 藏澄宏之, 佐藤正史, 池田宜孝, 白澤文吾, 濱野公一. Transforming growth factor- β receptor type 1 遺伝子の変異を認めた非 Marfan 症候群の家族性大動脈解離. *胸部外科* 64(2):99-104, 2011. 査読有
 - ⑩. Suzuki R, Mikamo A, Kurazumi H, Hamano K. Left ventricular free wall rupture detected by multidetector computed tomography after mitral valve replacement. *J Card Surg*. 25(6):699, 2010. 査読有 DOI:10.1111/j.1540-8191.2010.01107.x.
 - ⑪. Kobayashi T, Mikamo A, Suzuki R, Murakami M, Shirasawa B, Hamano K. Simple geometrical infarct exclusion technique with a single patch for postinfarction ventricular septal perforation. *Ann Thorac Surg*. 89(6):2049-52, 2010. 査読有 DOI:10.1016/j.athoracsur.2009.08.013.
- [学会発表] (計 14 件)
- ①. Nagasawa A, Yoshimura K, Yamashita O, Ikeda Y, Aoki H, Hamano K. Role of JNK2 in Aortic Aneurysms and Dissections. 第 77 回日本循環器学会. 2013 年 3 月 21-23 日, 横浜 パシフィコ横浜.
 - ②. 長澤綾子, 吉村耕一, 山下 修, 鈴木 亮, 美甘章仁, 土田正則, 濱野公一. c-Jun N-terminal kinase (JNK) の大動脈解離発症への関与. 第 43 回日本心臓血管外科学会. 2013 年 2 月 25-27 日, 東京 ホテルグランパシフィック LE DAIBA.
 - ③. Yoshimura K. Molecular Pathogenesis of Abdominal Aortic Aneurysm. Seminar in Karolinska institutet. Feb 21, 2013. Stockholm, Sweden.
 - ④. Yoshimura K. Role of Signaling Pathways in Aortic Aneurysms. 3rd International Meeting on Aortic Diseases -New insights into an old problem-. Oct 4- Oct 6, 2012. Liege, Belgium.
 - ⑤. Nagasawa A, Yoshimura K, Yamashita O, Tsuchida M, Hamano K. Angiotensin II pathway is critical for MMP-9 production in human thoracic aortic aneurysms. 3rd International Meeting on Aortic Diseases -New insights into an old problem-. Oct 4- Oct 6, 2012. Liege, Belgium.
 - ⑥. Yamashita O, Yoshimura K, Nagasawa A, Morikage N, Hamano K. Increased levels of periostin in abdominal aortic aneurysms. 3rd International Meeting on Aortic Diseases -New insights into an old problem-. Oct 4- Oct 6, 2012. Liege, Belgium.

- ⑦. 長澤綾子, 吉村耕一, 山下 修, 濱野公一. 大動脈瘤・解離における JNK2 の役割. 第 5 回大動脈瘤分子病態研究会. 2012 年 8 月 30 日, 久留米 久留米大学.
- ⑧. 藏澄宏之, 美甘章仁, 中村玉美, 工藤智明, 鈴木 亮, 池永 茂, 白澤文吾, 濱野公一. Adventitial inversion technique を用いた急性 A 型解離手術. 第 40 回日本血管外科学会. 2012 年 5 月 23-25 日, 長野 長野ビッグハット.
- ⑨. 鈴木 亮, 美甘章仁, 中村玉美, 工藤智明, 藏澄宏之, 池永 茂, 白澤文吾, 濱野公一. 外科領域における凝固障害症例の治療戦略を探る A 型急性大動脈解離手術時における術中出血量の予測因子 術前因子から凝固障害は予測可能か. 第 112 回日本外科学会. 2012 年 4 月 12-14 日, 千葉 幕張メッセ.
- ⑩. 工藤智明, 美甘章仁, 藏澄宏之, 鈴木 亮, 池永 茂, 白澤文吾, 森景則保, 濱野公一. B 型大動脈解離に対する TEVAR (Thoracic endovascular aortic repair) 後の遠隔期予後. 第 112 回日本外科学会. 2012 年 4 月 12-14 日, 千葉 幕張メッセ.
- ⑪. 長澤綾子, 吉村耕一, 鈴木 亮, 藏澄宏之, 池永 茂, 美甘章仁, 濱野公一. 大動脈解離における c-Jun N-terminal kinase (JNK) の役割. 第 112 回日本外科学会. 2012 年 4 月 12-14 日, 千葉 幕張メッセ.
- ⑫. 鈴木 亮, 美甘章仁, 深光 岳, 工藤智明, 藏澄宏之, 佐藤正史, 白澤文吾, 濱野公一. 当科における早期血栓閉塞型 Stanford A 型急性大動脈解離に対する治療戦略. 第 39 回日本血管外科学会. 2011 年 4 月 20-22 日, 沖縄 沖縄コンベンションセンター.
- ⑬. 藏澄宏之, 美甘章仁, 深光 岳, 工藤智明, 佐藤正史, 鈴木 亮, 池永 茂, 白澤文吾, 濱野公一. A 型解離上行置換術後の残存解離拡大に対する左開胸による弓部～下行大動脈置換術. 第 39 回日本血管外科学会. 2011 年 4 月 20-22 日, 沖縄 沖縄コンベンションセンター.
- ⑭. 鈴木 亮, 美甘章仁, 藏澄宏之, 佐藤正史, 池田宜孝, 白澤文吾, 濱野公一. 上行置換術後の慢性大動脈解離に対し arch translocation 後、二期的に total aortic repair を行った 2 例. 第 38 回日本血管外科学会. 2010 年 5 月 20-22 日, 埼玉 大宮ソニックシティ.

[図書] (計 2 件)

- ①. 吉村耕一, 青木浩樹. エル・アイ・シー. 第 3 節大動脈瘤モデル. 疾患モデルの

作製と利用-循環器疾患 (北 徹ら編集). 2010. p149-160.

- ②. 青木浩樹, 吉村耕一. 南山堂. 大動脈瘤研究の現状と課題. 循環器疾患のサイエンス (小室一成編). 2010. p171-180.

[その他]

ホームページ等

<http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~surg-1/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 亮 (SUZUKI RYO)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10570319

(2) 研究分担者

吉村 耕一 (YOSHIMURA KOICHI)

山口大学・大学院医学系研究科・准教授 (特命)

研究者番号：00322248

佐藤 正史 (SATO MASAFUMI)

山口大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：20346547

(H22 年度のみ)