

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16097

研究課題名（和文）血管周囲組織のストレス応答機構に着目した動脈硬化進展機序の解明

研究課題名（英文）Perivascular Tissue Stress Response: A New Frontier in Atherosclerosis Research

研究代表者

安達 裕助 (Adachi, Yusuke)

東京大学・医学部附属病院・特任研究員

研究者番号：40834198

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では血管傷害後のストレス応答機構として血管周囲に集積する抗炎症性マクロファージが血管周囲脂肪の褐色化を誘導していることを明らかにした。さらに、血管傷害として急性大動脈解離に注目し、ヒトおよびマウスモデルでの研究を進めた。大動脈解離では、ストレス応答機構の一環として、解離した血管周囲組織に抗炎症性マクロファージが顕著に集積することをマウスモデルに加えて、ヒト病理検体を用いて示すことができた。さらに、急性大動脈解離で血管周囲炎症のマーカーとして知られている血管周囲脂肪減衰指数が有意に上昇しており、大動脈解離診断の新規バイオマーカーとして機能する可能性を示すことが出来た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、血管傷害に対する生体内のストレス応答機構の一環としての血管周囲脂肪褐色化現象の一端を解明することができた。また、研究代表者はマウスモデルおよびヒト臨床サンプルを用いて、大動脈解離における血管周囲組織の炎症・免疫動態に迫る基礎・臨床研究を展開している。大動脈周囲炎症をこれまで非侵襲的に捉える方法は乏しかったが、血管周囲脂肪減衰指数は非造影コンピューター断層撮影画像から算出できる非侵襲的な指標であり、造影剤を必要としない新たなバイオマーカーとして機能する可能性が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we demonstrated that anti-inflammatory macrophages, which accumulate around the vasculature as a stress response mechanism following vascular injury, induce the beiging of perivascular adipose tissue. Additionally, we focused on acute aortic dissection as a specific form of vascular injury and advanced our research using both human and mouse models. We showed, through analyses conducted with mouse models and human pathological samples, that anti-inflammatory macrophages significantly accumulate in the dissected perivascular tissue as part of this stress response mechanism. Furthermore, we discovered that the perivascular fat attenuation index, which is recognized as a marker of perivascular inflammation, significantly increases in cases of acute aortic dissection, indicating its potential as a novel biomarker for diagnosing this condition.

研究分野：動脈硬化

キーワード：動脈硬化 血管周囲脂肪 急性大動脈解離

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究代表者は血管傷害後の血管周囲脂肪組織 (PVAT) において、ストレス応答機構としての「脂肪褐色化」という現象が発動することを捉え、褐色化 PVAT はマクロファージを炎症型から抗炎症型に変化させることで血管炎症を収束化していることを見出した。しかし、PVAT を構成する細胞群は脂肪細胞や前駆脂肪細胞のみならず、免疫担当細胞、血管構成細胞、線維芽細胞などの複数の細胞群から成り立っており、何が PVAT の褐色化を誘導するのか、そして褐色化を通して何がマクロファージを炎症型から抗炎症型へシフトさせるのかについては十分に明らかとなっていない。本研究では、PVAT が褐色化を通じて抗炎症・抗動脈硬化作用を発揮する機序を明らかにし、動脈硬化性疾患の治療法開発への基盤構築を目指す。

2. 研究の目的

研究代表者は、マウスの血管傷害モデルを用いた分子生物学的手法に加えて、システム生物学的手法を用いた解析を行い、血管炎症とリモデリング制御における PVAT の役割を明らかにし、ヒト組織との整合性を確認することを目的に研究を行った。

3. 研究の方法

野生型マウス (C57BL/6J) の大腿動脈にワイヤー擦過血管傷害を施行し、血管傷害モデルを構築した。大動脈解離モデルは、野生型マウスにアンジオテンシン II、 α -アミノプロピオニトリルを浸透圧ポンプで投与することにより誘発した。in vitro 解析においては、マウスマクロファージ細胞株として知られている RAW264.7 細胞およびマウス PVAT 由来間質血管細胞群 (stromal vascular fraction; SVF) を用いた。ヒト剖検標本を用いて大動脈解離患者の血管周囲組織での炎症細胞集積を評価した。さらに、急性大動脈解離患者のコンピュータ断層撮影画像を用いて、血管炎症を非侵襲的に検知する機械学習プログラムを構築した。

4. 研究成果

(1) 血管傷害後、血管周囲に集積する抗炎症性マクロファージが PVAT の褐色化を誘導する

血管周囲組織の bulk RNA-seq と免疫染色の結果から、血管傷害後の早期から PVAT に抗炎症性マクロファージが集積していることを見出した。また、クロドロネートの投与によってマクロファージを除去すると、血管傷害後の PVAT の褐色化が抑制されることが分かった。さらに、インターロイキン 4 の投与によって予め抗炎症型に分化誘導した RAW 264.7 の培養上清で PVAT SVF を刺激すると、褐色脂肪マーカーの遺伝子発現が上昇することが明らかになった。これらの結果から、血管傷害後に PVAT に集積する抗炎症性マクロファージが褐色化を誘導している可能性が示唆された。加えて、 β 3 アドレナリン受容体拮抗薬 (SR59230A) を局所投与すると血管傷害による PVAT の褐色化が抑制されることを見出した。抗炎症性マクロファージは、直接的または間接的に β 3 アドレナリン受容体シグナルを活性化することで脂肪組織の褐色化を引き起こすことが報告されている。直接的には、抗炎症性マクロファージ自身がカテコラミンを分泌することで白色脂肪の褐色化を促進する¹⁾。間接的には、抗炎症性マクロファージは Slit3 を分泌し、交感神経の PKA シグナルを活性化することで、脂肪組織への交感神経支配を調節する²⁾。血管傷害後の PVAT において、これらのどの経路を介して PVAT の褐色化が引き起こされているのかについては更なる研究結果が待たれるが、本研究では血管傷害に応答した PVAT 褐色化の発現機序の一端を解明することができた。

(2) 褐色化した PVAT が分泌する NRG4 が、NRG4-ErbB4 経路を介して抗炎症作用を発揮する

マウス脂肪組織の一細胞 RNA-seq の結果、褐色化した脂肪細胞から分泌されるアディポカインとして NRG4 を同定した。NRG4 は、ErbB 受容体チロシンキナーゼを介して作用する NRG タンパク質ファミリーの一員である。最近の研究では、マクロファージ、樹状細胞、好中球などの自然免疫細胞に ErbB 受容体が発現しており、NRG4-ErbB4 経路は、炎症性マクロファージのアポトーシスを促進することが報告されている³⁾。NRG4 タンパクを RAW 264.7 に投与すると、マクロファージの抗炎症型へのシフト (Cd86/Mrc1 比の低下) および炎症サイトカインの発現低下を認めた。逆に、短鎖干渉 RNA により Nrg4 をノックダウンした PVAT SVF の培養上清は、マクロファージを炎症型にシフトさせ、炎症サイトカインの発現を亢進させることが分かった。また、マクロファージにおける NRG4 の受容体である ErbB4 のノックダウンにより、褐色化誘導を行った PVAT SVF による抗炎症効果が消失することも確認した。上記の結果から、褐色化した PVAT が分泌する NRG4 が、NRG4-ErbB4 経路を介して抗炎症作用を発揮することが示唆され、学術雑誌に報告した^{4,5)}。

(3) 大動脈解離マウスモデルおよびヒト大動脈解離検体・臨床データを用いた検討

大動脈解離マウスモデルを用いた解析では、ストレス応答機構の一環として、解離した血管周囲組織に抗炎症性マクロファージが顕著に集積することを、蛍光活性化セルソーティングで確

認した。ヒトの大動脈解離患者の病理組織からも同様に、ストレス応答的に抗炎症性マクロファージが血管周囲組織に豊富に集積していることが確認された。さらに、大動脈解離患者のコンピュータ断層撮影画像から血管周囲炎症を可視化することに成功した。解離例では非解離例と比較して、血管炎症のサロゲートマーカーとして知られている血管周囲脂肪減衰指数⁶⁾が有意に上昇しており、急性大動脈解離診断に有用なマーカーとして機能することが分かった。

<引用文献>

- 1) Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, et al. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature*. 2011;480:104-8.
- 2) Wang YN, Tang Y, He Z, et al. Slit3 secreted from M2-like macrophages increases sympathetic activity and thermogenesis in adipose tissue. *Nat Metab*. 2021;3:1536-1551.
- 3) Schumacher MA, Hedl M, Abraham C, et al. ErbB4 signaling stimulates pro-inflammatory macrophage apoptosis and limits colonic inflammation. *Cell Death Dis*. 2017;8:e2622.
- 4) Adachi Y, Ueda K, Nomura S, et al. Beiging of perivascular adipose tissue regulates its inflammation and vascular remodeling. *Nat Commun*. 2022;13(1):5117.
- 5) Adachi Y, Ueda K, Takimoto E. Perivascular adipose tissue in vascular pathologies-a novel therapeutic target for atherosclerotic disease? *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1151717.
- 6) Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med*. 2017; 9, eaal2658.

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 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Adachi Yusuke, Ueda Kazutaka, Takimoto Eiki	4. 巻 10
2. 論文標題 Perivascular adipose tissue in vascular pathologies-a novel therapeutic target for atherosclerotic disease?	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 1151717-1151717
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2023.1151717	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 Adachi Yusuke, Ueda Kazutaka, Nomura Seitaro, Ito Kaoru, Katoh Manami, Katagiri Mikako, Yamada Shintaro, Hashimoto Masaki, Zhai Bowen, Numata Genri, Otani Akira, Hinata Munetoshi, Hiraike Yuta, Waki Hironori, Takeda Norifumi, Morita Hiroyuki, Ushiku Tetsuo, Yamauchi Toshimasa, Takimoto Eiki, Komuro Issei	4. 巻 13
2. 論文標題 Being of perivascular adipose tissue regulates its inflammation and vascular remodeling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5117 ~ 5117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-32658-6	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 Liu Pang-Yen, Fukuma Nobuaki, Hiroi Yukio, Kunita Akiko, Tokiwa Hiroyuki, Ueda Kazutaka, Kariya Taro, Numata Genri, Adachi Yusuke, Tajima Miyu, Toyoda Masayuki, Li Yuxin, Noma Kensuke, Harada Mutsuo, Toko Haruhiro, Ushiku Tetsuo, Kanai Yoshimitsu, Takimoto Eiki, Liao James K., Komuro Issei	4. 巻 8
2. 論文標題 Tie2-Cre-Induced Inactivation of Non-Nuclear Estrogen Receptor- Signaling Abrogates Estrogen Protection Against Vascular Injury	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JACC: Basic to Translational Science	6. 最初と最後の頁 55 ~ 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacbts.2022.07.001	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 Numata Genri, Takimoto Eiki, Kariya Taro, Adachi Yusuke, Tokiwa Hiroyuki, Toyoda Masayuki, Mafune Ryo, Saito Yoshihiro, Nakamura Shun, Ueda Kazutaka, Ikeda Yuichi, Komuro Issei	4. 巻 323
2. 論文標題 A pacing-controlled protocol for frequency-diastolic relations distinguishes diastolic dysfunction specific to a mouse HFpEF model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology	6. 最初と最後の頁 H523 ~ H527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00241.2022	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yusuke Adachi, Kazutaka Ueda, Yuka Otaki, Masaki Hashimoto, Hiroyuki Sowa, Genri Numata, Shun Nakamura, Masae Uehara, Nobuhiko Itoh, Masashi Kasao, Atsuko Nakayama, Kaori Takada, Yoshiyuki Mizutani, Eiki Takimoto, Kenichi Sakakura, Hideo Fujita, Nobuo Iguchi, Mitsuaki Isobe, Hiroyuki Morita, Issei Komuro
2. 発表標題 Diagnostic and Prognostic Potential of Perivascular Fat Attenuation Index in Acute Aortic Dissection
3. 学会等名 第88回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 橋本昌樹, 上田和孝, 安達裕助, 曾和裕之, てき博文, 小室一成
2. 発表標題 The Role of Pericardial Adipose Tissue in the Development of Heart Failure
3. 学会等名 第88回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 曾和 裕之, 橋本 昌樹, てき博文, 安達 裕助, 八木 宏樹, 上田 和孝, 武田 憲文, 赤澤 宏, 小室 一成
2. 発表標題 マルファン症候群の大動脈拡大における血管周囲組織炎症の寄与
3. 学会等名 第53回 日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yusuke Adachi, Kazutaka Ueda, Kaoru Ito, Seitaro Nomura, Eiki Takimoto, Issei Komuro
2. 発表標題 Beiging of Perivascular Adipose Tissue Regulates Its Inflammation and Vascular Remodeling
3. 学会等名 Vascular Discovery: From Genes to Medicine - Scientific Sessions 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安達 裕助, 上田 和孝, 伊藤 薫, 野村 征太郎, 瀧本 英樹, 小室 一成
2. 発表標題 血管周囲脂肪組織の褐色化は血管の炎症とリモデリングを制御する
3. 学会等名 日本動脈硬化学会総会
4. 発表年 2022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