

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592064

研究課題名(和文)薬物的大動脈瘤治療法開発に関する基礎的研究

研究課題名(英文)Pharmaceutical treatment for abdominal aortic aneurysms in rats

研究代表者

岡田 健次 (Okada, Kenji)

神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：90284356

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)：治療適応以上の血管径を有する動脈瘤に対して外科手術やカテーテル的血管内治療が選択される。しかしながら適応径以下の動脈瘤は降圧治療で経過観察され、有効な治療がなされていない。我々は動脈瘤発生・拡大機序を解明するとともに、動脈瘤の拡大を予防し縮小させる薬物治療の可能性を追求した。動脈瘤の発生・拡大に酸化ストレスが関与することを示し、抗酸化作用を有するフリーラジカルスカベンジャーの一種であるエダラボン投与が瘤発生のみならず拡大を予防することを証明した。その後アスコルビン酸、経口投与可能な糖尿病治療薬DPP-4阻害薬、ビタミンB2であるリボフラビンの経口投与も瘤拡大抑制効果が得られることを証明した。

研究成果の概要(英文)：An ideal pharmaceutical treatment for abdominal aortic aneurysm (AAA) is to prevent aneurysm formation and development (further dilatation of pre-existing aneurysm). Recent studies have reported that oxidative stress with reactive oxygen species (ROS) is crucial in aneurysm formation. We have demonstrated that edaravone, a free-radical scavenger, attenuated vascular oxidative stress and inhibit AAA formation and development in rat AAA model. Based on the results, we also have proven the efficacy of other anti-oxidants, such as a gelatin hydrogel sheet incorporating ascorbic acid, a novel oral antidiabetic drug of Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, and oral administration of riboflavin on the treatment of AAA.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：大動脈瘤 薬物治療

1. 研究開始当初の背景

人口の高齢化や食生活の欧米化により大動脈瘤は増加傾向にある。大動脈瘤に対して行われる薬物治療は降圧療法や動脈硬化に対する治療など対症療法であり、手術症例は増加の一途をたどっている。しかし、未だ有効な薬物療法はなく、拡大予防効果や縮小効果を有する薬物についての報告は殆どない。我々は動脈瘤発生・拡大機序を解明するとともに、動脈瘤の拡大を予防し縮小させる薬物治療の可能性を追求した。

2. 研究の目的

活性酸素は、貪食細胞が細菌などの異物を排除するだけでなく炎症細胞浸潤のために接着分子の発現や炎症性サイトカインの産生を誘導し炎症反応に関与している。生理的条件下において活性酸素は抗酸化酵素により厳密に制御されているが、炎症や虚血に伴い産生量が消去系を凌駕した酸化ストレス状態では反応性が極めて高く非特異的に反応する特徴から DNA 傷害やタンパク質変性など多くの組織変性を招くと考えられている。しかし、活性酸素を中心としたシグナル伝達機構の研究は殆どされておらず動脈瘤発生・拡大過程における酸化ストレスの重要性と活性酸素介したシグナル伝達機構を解明する。

3. 研究の方法

我々が確立した確実なラット腹部大動脈瘤モデルを使用した。動脈瘤発生過程における酸化ストレスの重要性を検討するために、動脈瘤作成後7、28日目の動脈瘤壁を摘出する。動脈瘤壁における活性酸素や酸化ストレスマーカーを計測し、炎症細胞浸潤や炎症性サイトカインの発現と MMP-2、9発現と酸化ストレスとの関連について検討した。また、拡大過程のメカニズムの解明と薬物治療の可能性の追究のため、瘤が既に形成された瘤作成7日後から各薬剤の投与を開始し、瘤作成14、28日目に動脈瘤壁を摘

出し各項目を検討した。

4. 研究成果

動脈瘤発生・拡大過程における酸化ストレスの重要性と活性酸素介したシグナル伝達機構を解明するため、我々は動脈瘤壁における活性酸素の過剰な発現とそれに伴った DNA 傷害と炎症反応を明らかにするとともに、フリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンを用いた酸化ストレス軽減により DNA 傷害・炎症反応が抑制されることを明らかにした(1)。そして、活性酸素が発生過程だけではなく、拡大過程においてもまた重要な役割を果たしていることを明らかにした。我々のフリーラジカルスカベンジャーを用いた報告は、動脈瘤発生段階だけではなく拡大過程における活性酸素の重要性をも明らかにした。これまで発生過程におけるメカニズム解明に対する研究は多数報告されてきたが、拡大過程におけるメカニズム解明についての研究は殆ど報告されておらず、実際の臨床現場では動脈瘤は既に形成された状態で発見されることから、拡大過程のメカニズムを解明することは薬物治療を確立していくためにも不可欠と考えられた。

免疫もまた酸化ストレスと同様に動脈瘤への関与が示唆されている。近年、動脈硬化病変における CD26陽性 T 細胞の関与が報告されているが、動脈瘤発生・拡大過程における報告は未だない。そこで、我々は動脈瘤発生・拡大における CD26陽性 T 細胞の関与を検討し、さらにラット肺移植モデルにおいて抗酸化作用による虚血再灌流障害軽減作用が報告された経口糖尿病薬 Dipeptidyl peptidase-4(DPP-4 or CD26) 阻害薬の動脈瘤治療薬の可能性について研究した(2)。DPP-4阻害薬 alogliptin が用量依存性に抗酸化作用を有しラット腹部動脈瘤の拡大予防効果を有することを示した。現在、Alogliptin は血中 glucagon-like peptide 1 (GLP-1)値を上昇させることで動脈瘤拡大予防効果を有することを証明し、論文投稿中である。

また、抗酸化作用による瘤形成抑制効果に着

眼し、抗酸化作用を有するアスコルビン酸を含浸した生体吸収性ゼラチンシートを動脈に巻きつけることがさらなる瘤抑制効果を有するか調べた(3)。動脈瘤治療は血管径で決定されることが多く拡大していてもその血管径に達していないと治療は行われない。そのような将来治療を要する血管の外周にあらかじめ巻くことで瘤拡大、破裂を予防しようと考えた。アスコルビン酸含浸生体吸収性ゼラチンシートは局所に徐放されるアスコルビン酸の作用により酸化ストレスを抑制し瘤径拡大を有意に抑制させることが確認できた。実際の動脈瘤手術では手術適応にまで拡大した動脈瘤は外科的に切除されるが、その周囲の手術適応のない血管拡大部位にアスコルビン酸含浸徐放シートを使用することで遠隔期の再手術が予防でき有効な治療戦略になりうることが期待された。一方、生体内における抗酸化メカニズムにも注目し、ビタミンB2であるリボフラビンの経口投与が内因性SODを上昇させることで抗酸化作用を発揮し動脈瘤の拡大予防効果を有することを証明した(4)。

これまで動脈瘤発生過程のメカニズムに対し多くの研究が行われてきたが、拡大のメカニズムについての報告は少ない。我々の研究により拡大メカニズムを解明することは、新たな動脈瘤治療法を確立することであり、これまで手術適応とならなかった小さな動脈瘤や全身状態等の様々な要因により外科的治療を受けられなかった症例にとってはさらに大きな意味をもち、人類が受ける恩恵は計り知れない。

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 4 件)

1) Morimoto K, Hasegawa T, Tanaka A, Wulan B, Yu J, Morimoto N, Okita Y, Okada K. Free radical scavenger edaravone inhibits both formation and development of abdominal aortic

aneurysm in rats. J Vasc Surg 2012;55:1749-1758.

2) Bao W, Morimoto K, Hasegawa T, Sasaki N, Hirata K, Okita Y, Okada K. Orally administered dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (alogliptin) prevents abdominal aortic aneurysm formation through an antioxidant effect in rats. J Vasc Surg 2014;59:1098-1108.

3) Tanaka A, Hasegawa T, Morimoto K, Bao W, Yu J, Tabata Y, Okita Y, Okada K. Controlled release of ascorbic acid from gelatin hydrogel attenuates abdominal aortic aneurysm formation in rat experimental abdominal aortic aneurysm model. J Vasc Surg 2014;60:749-758.

4) Yu Z, Morimoto K, Yu Jie, Bao W, Okita Y, Okada K. Endogenous Superoxide Dismutase Activation by Oral Administration of Riboflavin Reduces Abdominal Aortic Aneurysm Formation in Rats. J Vasc Surg 2015 in Press.

(学会発表)(計 8 件)

1) Morimoto K, Hasegawa T, Tanaka A, Wulan B, Yu J, Morimoto N, Okita Y, Okada K. Free radical scavenger edaravone inhibits both formation and development of abdominal aortic aneurysm in rats. AHA scientific sessions 2011, Orlando, 13-16 Nov. 2011

2) 森本圭介, 大北裕, 岡田健次. エダラボンの抗酸化作用によるラット腹部大動脈瘤抑制効果の検討. 第112回日本外科定期学術集会: 2012年4月12-14日, 千葉

3) 包烏蘭, 森本圭介, 深瀬圭吾, 魚振海, 于潔, 大北裕, 岡田健次. DPP-4阻害剤は抗酸化作用を介してラットの腹部大動脈瘤を抑制する. 第42回日本心臓血管外科学会学術総会: 2014年2月25-27日, 東京

4) 森本圭介, 大北裕, 岡田健次. 腹部大動脈瘤形成過程における酸化ストレスの重要性. 第113回日本外科定期学術集会: 2013年4月11-13日, 福岡

5) Keisuke Morimoto, Wulan Bao, Zhenhai Gyo, Yu

Jie, Naoto Sasaki, Tomoya Yamashita, Kenichi Hirata, Yutaka Okita, Kenji Okada. Dpp-4 Inhibitor Alogliptin Prevents Abdominal Aortic Aneurysm Formation and Development in Rat Model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* Orlando, 01-03 May. 2013

6) 于潔、森本圭介、包烏蘭、魚振海、田中亜紀子、大北裕、岡田健次. DPP-4 阻害剤は抗酸化作用および抗炎症作用を介しラット腹部大動脈瘤拡大を抑制する. 第42回日本血管外科学会学術総会: 2014年5月21-23日、青森

7) Yu J, Morimoto K, Bao W, Yu Z, Okita Y, Okada K. GLP-1 Elevation by Oral Dipetidase-4 Inhibitor (Alogliptin) Intake Prevents Abdominal Aortic Aneurysm Development in Rats. *European Society for Vascular Surgery*, 23-25 Sep. 2013. Stockholm.

8) Morimoto K, Okada K, Yu Jie, Yu Zenhai,, Okita Y,. Glucagon-like Peptide-1 Inhibits Abdominal Aortic Aneurysm Development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 07-09 May. 2015. San Francisco.

{図書}(計 0 件)

{産業財産権}

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

{その他}

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

岡田 健次(OKADA KENJI)

信州大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号:90284356

(2)研究分担者

大北 裕(OKITA YUTAKA)

神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号:40322193