

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：15501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670618

研究課題名(和文)炎症性腹部大動脈瘤の病因解明への新たな挑戦

研究課題名(英文) Investigation of the pathogenesis of inflammatory abdominal aortic aneurysm

研究代表者

吉村 耕一 (YOSHIMURA, Koichi)

山口大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授(特命)

研究者番号：00322248

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：炎症性腹部大動脈瘤は、大動脈の拡張と肥厚とともに、隣接する後腹膜の線維化を来す慢性炎症性疾患である。しかし、その病態形成機序の知見は乏しい。本研究では、カンジダアルビカンス菌体抽出物の投与により、炎症性腹部大動脈瘤のマウスモデルを作成した。さらに、モデルマウスの瘤形成が、JNK阻害剤の投与によって抑制されることを明らかにした。これらの知見から、病原微生物の菌体成分がJNK活性化を介して大動脈壁の炎症反応を惹起し、瘤形成を誘導する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Inflammatory abdominal aortic aneurysm is a chronic inflammatory disease causing dilatation and thickening of the aortic wall and fibrosis of the adjacent retroperitoneum. Mechanisms underlying the pathogenesis of inflammatory abdominal aortic aneurysm remain largely unknown. In this study, we developed a mouse model of inflammatory abdominal aortic aneurysm by intraperitoneal administration of *Candida albicans* cell wall extract (CAWE). We also demonstrated that pharmacologic inhibition of c-Jun N-terminal kinase (JNK) significantly prevented the development of the CAWE-induced aneurysm in mice. Our findings suggest that bacteria-derived components, such as CAWE, may trigger inflammatory reactions in the aorta through JNK activation, subsequently resulting in development of the aneurysm.

研究分野：血管外科学 血管病態学

キーワード：炎症性腹部大動脈瘤

1. 研究開始当初の背景

(1) いわゆる炎症性腹部大動脈瘤では、通常の動脈瘤と同様の破裂死防止という治療目的のみならず、腹痛等の症状改善や水腎症等の合併症への対応も治療に求められる(文献)。人工血管置換術が標準的な治療法として用いられているが、周囲臓器との癒着のため容易な手術とは言いがたい。ステロイド投与やステントグラフト内挿術が試みられることもあるが、それらの効果は限定的であるとの報告が多い(文献)。それゆえ、病因・病態機序を解明し、新たな治療選択肢を開発することは急務である。

(2) 研究代表者はこれまで、通常の大動脈瘤を対象とした分子病態研究を行い、細胞内シグナル分子 c-Jun N-terminal kinase (JNK) を阻害する薬物療法により大動脈瘤退縮治療が可能なることを実証した(文献)。一方、炎症性腹部大動脈瘤は、特発性後腹膜線維症(文献)や IgG4 関連硬化性疾患(文献)との関連性が報告され、通常の大動脈瘤とは一線を画する疾患概念と捉えられている。しかしながら、その病因・分子病態についてはほとんど解明されていないのが現状である。研究代表者は、炎症性腹部大動脈瘤の新たな治療法開発に結びつくだけでなく、通常の大動脈瘤の病因・病態理解を深めることにも繋がると考え、本研究課題を着想した。

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、病原体抽出物によって誘発される炎症性腹部大動脈瘤モデルマウスを確立し、病原微生物が炎症性腹部大動脈瘤の原因であるという仮説を実証することである。

(2) さらに、上記(1)のモデルマウスを用いて、炎症性腹部大動脈瘤発症の分子機序の一端を解明する。特に、炎症性腹部大動脈瘤発症における細胞内シグナル分子 JNK の役割を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 手術時に採取されたヒトの炎症性腹部大動脈瘤病変組織を組織学的に解析し、通常の大動脈瘤標本あるいは非動脈瘤の大動脈標本の組織学的所見と比較した。

(2) カンジダ・アルビカンス菌体抽出物を 4 週齢雄マウスの腹腔内に繰り返し投与し、感作させた。12 週齢と 20 週齢時に犠牲死させ、腹部大動脈瘤形成の有無と程度を観察し、さらに大動脈標本を摘出して組織学的に解析した。

(3) 上記(2)と同じ方法で炎症性腹部大動脈瘤マウスモデルを作成した。JNK 阻害剤 SP600125 の徐放製剤を皮下投与して持続的な JNK 活性抑制を施した。対照マウスにはプ

ラセボ製剤を投与した。12 週齢時に犠牲死させ、腹部大動脈瘤形成の有無と程度を観察し、さらに大動脈標本を摘出して組織学的に解析した。

4. 研究成果

(1) ヒトの炎症性腹部大動脈瘤は、CT や手術所見で瘤壁の線維性肥厚が特徴的であった。組織学的には慢性炎症細胞浸潤が顕著であり、リンパ濾胞形成を伴っていた(図 1)。

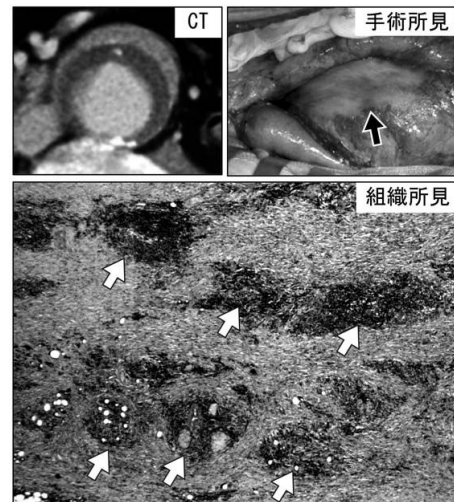


図 1 ヒト炎症性腹部大動脈瘤の所見

(2) 12 週齢で 43%、20 週齢時に 86%のマウスで腹部大動脈瘤の形成が確認された。組織学的には、マクロファージを含む著明な炎症細胞浸潤が全層性にみられた。中膜と外膜は線維性に著明な肥厚を呈し、中膜の弾性線維は破壊され減少していた(図 2)。これらはヒトの炎症性腹部大動脈瘤と良く似た所見であった。

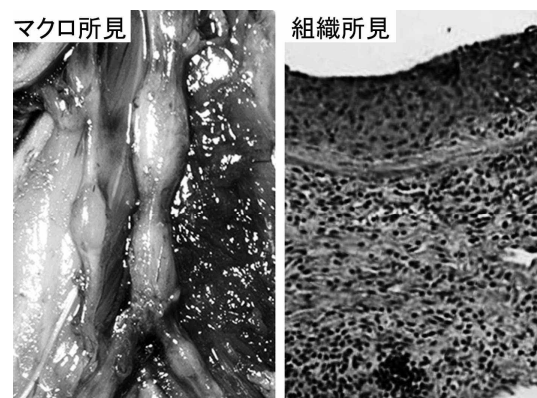


図 2 マウス炎症性腹部大動脈瘤の所見

(3) 腹部大動脈瘤発生頻度は、対照マウス 65%に対して、JNK 阻害マウス 10%であり、JNK 阻害により瘤形成が有意に抑制された。組織学的にも、対照マウスよりも JNK 阻害マウスの大動脈組織において、炎症細胞浸潤、中膜線維性肥厚と中膜弾性線維破壊の程度がい

いずれも軽度であった(図3)。

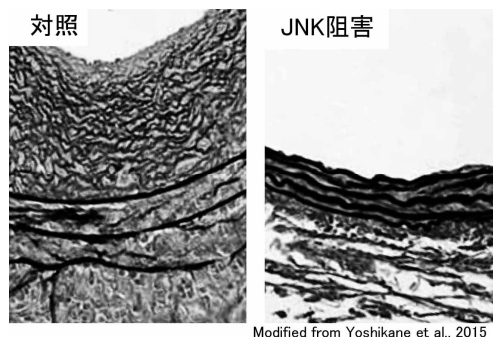


図3 JNK 阻害によるマウス瘤抑制効果

(4) これらの結果から、病原微生物の菌体成分が JNK シグナルを介して大動脈壁の炎症を惹起し、大動脈瘤形成を誘導する可能性が示唆された。

(5) また、病原微生物の菌体成分が炎症を惹起する詳細な機序として、病原微生物の活動性感染の場合は感染性動脈瘤に至り、不顕性感染後に産生された抗体が関与する自己免疫性またはアレルギー性機序によって慢性炎症が惹起された場合には炎症性大動脈瘤の発症に至ると推察できる(図4)。実際、ヒト炎症性腹部大動脈瘤の組織像ではリンパ濾胞形成が特徴的であり、抗体を中心とする液性免疫が瘤壁の炎症反応を優位に制御している可能性は高い。微生物感染が分子相同性により自己免疫疾患発症の原因となりうることは、既に神経疾患で実証例が報告されているため(文献)、自己免疫性機序の可能性も含めて、今後詳細な機序が解明されることが期待できる。

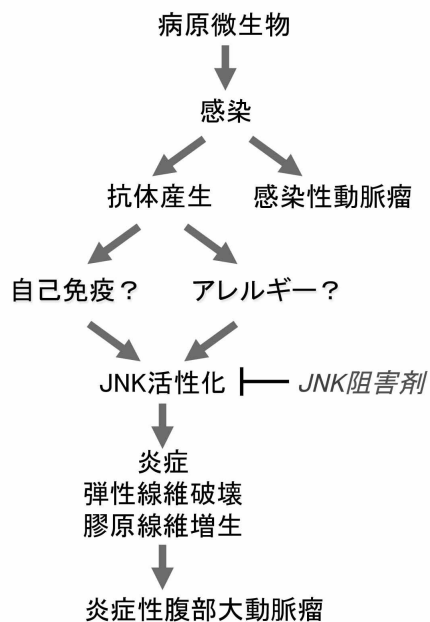


図4 炎症性大動脈瘤発症機序仮説

<引用文献>

Hellmann, D. B., et al. Inflammatory abdominal aortic aneurysm. JAMA 297, 395-400, (2007).

高本 真一 ほか. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2010 年度合同研究班報告):大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン(2011 年改訂版), (2011). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_xtakamoto_h.pdf

Stone, W. M., et al. Inflammatory aneurysms treated with EVAR. Seminars in vascular surgery 25, 227-231, (2012).

Yoshimura, K., et al. Regression of abdominal aortic aneurysm by inhibition of c-Jun N-terminal kinase. Nature Medicine 11, 1330-1338, (2005).

Vaglio, A., et al. Retroperitoneal fibrosis. Lancet (London, England) 367, 241-251, (2006).

Kasashima, S., et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. Journal of vascular surgery 49, 1264-1271, (2009).

Yuki, N., et al. Guillain-Barre syndrome. The New England journal of medicine 366, 2294-2304, (2012).

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 1 件)

Yoshikane Y, Koga M, Imanaka-Yoshida K, Cho T, Yamamoto Y, Hashimoto J, Hirose S, Yoshimura K. JNK Is Critical for the Development of Candida albicans-induced Vascular Lesions in a Mouse Model of Kawasaki Disease. Cardiovasc Pathol. 24(1), 33-40, (2015). 査読有 DOI: 10.1016/j.carpath.2014.08.005

[学会発表](計 2 件)

吉村 耕一. 大動脈解離・大動脈瘤の発生メカニズム. シンポジウム 2 大動脈疾患の診断 up-to-date2017. 第 27 回日本心血管画像動態学会. 2017 年 1 月 20-21 日, 三重県津市 ホテルグリーンパーク津.

吉村 耕一, 山下 修, 上田 晃志郎, 原田 剛佑, 森景 則保, 濱野 公一. 大動脈瘤病態におけるメカノトランスダクション機構の解明. シンポジウム 2 ここまで進歩した脈管の基礎研究. 第 55 回日本脈管

学会. 2014年10月30-11月1日, 岡山県
倉敷市 倉敷市芸文館.

〔図書〕(計 1件)

Yoshikane Y, Koga M, Cho T,
Imanaka-Yoshida K, Yamamoto Y,
Hashimoto J, Aoki H, Yoshimura K, Hirose
S. Tissue Remodeling in Vascular Wall in
Kawasaki Disease-related Vasculitis
Model Mice. In “Etiology and
Morphogenesis of Congenital Heart
Disease,” (ed. by T. Nakanishi et al.),
Springer Japan, Tokyo, p241-242 (全 383
ページ), 2016.

DOI: 10.1007/978-4-431-54628-3

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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