

研究助成 2017－生活習慣病領域－

研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	順天堂大学大学院医学研究科代謝内分泌内科学
氏 名	遅野井 雄介
研 究 テーマ	動脈硬化の発症進展における血管平滑筋のオートファジーの機能解析

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

【研究目的】

近年、オートファジーと疾患の関連性が解明され始めているが、動脈硬化進展過程における血管平滑筋細胞のオートファジーの役割は十分に明らかになっていない。本研究の目的は、血管平滑筋細胞におけるオートファジーの動脈硬化の進展過程における役割を明らかにすることである。

【手法】

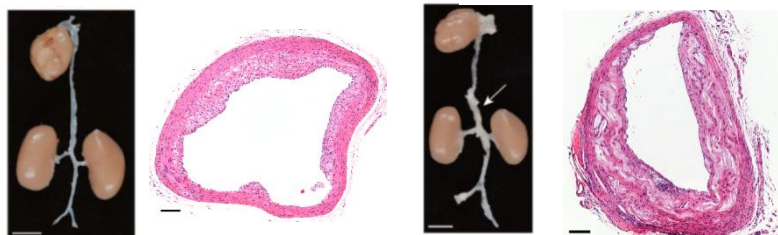
オートファジーに必須な遺伝子の一つである *atg7* を平滑筋細胞で欠損させた平滑筋細胞特異的オートファジー不全マウス (*atg7* 欠損マウス) を作製し、次に、動脈硬化症のモデルマウスとして知られているアポ E 欠損マウスを掛け合わせることで血管平滑筋細胞特異的オートファジー不全モデルマウス・アポ E 欠損マウス (KO マウス) を作製しました。それらのマウスに西洋食を負荷することで動脈硬化発症を促進させ、血管平滑筋細胞におけるオートファジーの動脈硬化を観察した。マウスから得られた現象のメカニズム解析を行うため、*atg7* 欠損マウスの大動脈から単離培養した血管平滑筋細胞を用いて実験を行った。

【成果】

上記で作成したマウスに西洋食(14 週間、1.25%コレステロール)を摂取させると、驚いたことに、KO マウスの死亡率が著明に増加し、死亡例の中には、胸部大動脈瘤が破裂していたことが死因と考えられるマウスも散見された。KO マウスの大動脈を観察すると、腹部大動脈周囲には慢性炎症が生じており、動脈硬化巣が増加し、壊死性コアの拡大や薄い線維性被膜の形成など不安定プラークの特徴を示す所見が認められ(図 1)、興味深いことに KO マウスの病理像はヒトの動脈硬化巣と極めて類似していた。動脈硬化巣では細胞死(アポトーシス)が増加していたことが、動脈硬化巣の拡大やプラークの不安定化に関与していると考えられた。一方で、血管壁では細胞死に伴う中膜平滑筋細胞数の減少、中膜弾性線維の破壊や動脈瘤様に拡張している部位など血管壁の脆弱性に関連する所見が確認された。それらのメカニズム解析にて、血管平滑筋細胞のオートファジー機能が低下すると細胞死が増加することや、p53 経路(細胞周期に関わる)が活性化され細胞老化が促進、これに続いて、炎症性マクロファージが血管壁に集積し、血管壁構造の破壊を引き起こしていると考えられました。

以上の結果から、血管平滑筋細胞におけるオートファジー機能不全は、細胞死や細胞老化を介して、血管障害である動脈硬化の進展や大動脈瘤の形成を促進させていることがわかりました。

図 1：オートファジー不全モデルマウスの大動脈の全体像
コントロールマウス KO マウス



西洋食を摂取させたオートファジー不全モデルマウス

(KO マウス) の大動脈は矢印で示す様に、大動脈径が拡張しているのがわかる(左写真)。拡張していた大動脈を組織切片にして観察すると、内腔の狭窄を伴う動脈硬化の促進と周囲に炎症細胞が集積していることがわかる。

研究助成 2017 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

所	属	順天堂大学大学院医学研究科代謝内分泌内科学
氏	名	遅野井 雄介

1. 論文発表実績	
	- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 - 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 - 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 - 国内外雑誌を問わない。 - 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 - 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	Masuyama A, Mita T, Azuma K, <u>Osonoi Y</u>, Nakajima K, Goto H, Nishida Y, Miyatsuka T, Mitsumata M, Watada H. Defective autophagy in vascular smooth muscle cells enhances atherosclerotic plaque instability. Biochem Biophys Res Commun. 2018 Nov 10;505(4):1141-1147. doi:10.1016/j.bbrc.2018.09.192. Epub 2018 Oct 11. PMID:30318118 査読あり
2	<u>Osonoi Y</u>, Mita T, Azuma K, Nakajima K, Masuyama A, Goto H, Nishida Y, Miyatsuka T, Fujitani Y, Koike M, Mitsumata M, Watada H. Defective autophagy in vascular smooth muscle cells enhances cell death and atherosclerosis. Autophagy. 2018;14(11):1991-2006. doi: 10.1080/15548627.2018.1501132. 査読あり
3	Suzuki L, Kanazawa A, Uzawa H, <u>Osonoi Y</u>, Masuyama A, Azuma K, Takeno K, Takayanagi N, Sato J, Someya Y, Komiya K, Goto H, Mita T, Ikeda F, Ogihara T, Shimizu T, Ohmura C, Saito M, Osonoi T, Watada H. Safety and efficacy of metformin up-titration in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus treated with vildagliptin and low-dose metformin. Expert Opin Pharmacother. 2017 Dec;18(18):1921-1928. 査読あり
4	<u>遅野井 雄介</u>、三田 智也 「薬物療法：注射薬による治療②GLP-1 製剤 DPP-4 阻害薬や BOT 療法とも比較しながら使い方を理解する」 Hospitalist, 2018, Vol6 No.2 371-379 査読あり
5	<u>遅野井 雄介</u>、三田 智也 「2 型糖尿病の発症と夜型生活リズムの関連について」 睡眠医療, 2018; 12(1): 47-53 査読なし
6	<u>遅野井 雄介</u>、綿田 裕孝 「DPP4 阻害薬と循環器疾患」Heart View, 2017; 21(8): 76-82 査読なし

2. 学会発表実績		
・ 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2017.12.16-17(2017.12.17) ，口演	Advans 研究会，東京都(日本)， <u>遅野井雄介</u> ，三田智也，東浩介，中島健一，増山敦，後藤広昌，西田友哉，宮塚健，藤谷与士夫，小池正人，三俣昌子，綿田裕孝 「血管平滑筋細胞のオートファジー不全は動脈硬化を促進させる」
2	2017.10.27-29(2017.10.29)	第 32 回日本糖尿病合併症学会，東京都(日本) <u>遅野井雄介</u> ，三田智也，遅野井健，齊藤三代子，玉澤敦子，中山志保，染谷由希，石田英則，五所正彦，金澤昭雄，綿田裕孝「睡眠の質の低下と夜型の生活スタイルは血糖コントロールを悪化させる：前向きコホート研究」，
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		