

研究助成 2020 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	神戸大学大学院医学研究科 循環器内科学分野
氏 名	江本拓央
研究テーマ	シングルセル RNA シークエンスで迫る、動脈硬化に起因する大動脈瘤形成メカニズム

- 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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
（図表、写真などの貼付を含む）

研究手法) ヒトの検体のシングルセル解析から動脈硬化プラークが腹部大動脈瘤を形成させるメカニズムを明らかにし、治療法を探索する。

研究成果)

- 1) 腹部大動脈瘤の scRNAseq 解析に先駆けて、冠動脈の動脈硬化プラークの scRNAseq 解析を行った。単球、肥満細胞、CXCL3⁺IL1B⁺ inflammatory Mφ は急性冠症候群でのみ認める細胞集団であることが分かった (図 1)。IL1B を強く発現するのは、単球と CXCL3⁺IL1β+inflammatory Mφ であり、いずれも急性冠症候群でのみ認めるものであったことから、IL1B の阻害薬の投与が心筋梗塞発症患者の 2 次予防に有効であったとする CANTOS trial (Ridker PM et.al N Engl J Med. 2017;377(12):1119-1131) をサポートする結果であった。
- 2) 瘤中心部とその中枢側で断端に近い組織を採取し、コラゲナーゼ処理、FACS ソーティングで CD45 陽性細胞を回収し、10X Chromium にてシングルセル化し、解析を行った。1、瘤中心部(5 例) 2、瘤中枢側断端部(3 例) 3、健常大動脈 (公開データ 3 例, Yanming Li et al. Circulation.2020 Oct 6;142(14):1374-1388)) で比較検討した健常大動脈や瘤断端部と比べ、瘤中心部では B 細胞が著明に増加していることがわかった。また、Myeloid cell に focus すると、健常大動脈や瘤断端部と比べ、瘤中心部では相対的に IL1B⁺ inflammatory Mφ が増加し、Lyve-1⁺ Resident Mφ や TREM2⁺ Mφ が減少することが分かり、病態に関与している可能性がある。
- 3) 動脈硬化に起因する大動脈瘤の形成が腸内細菌叢と関連しているのか、動脈硬化モデルマウス (APOE ノックアウトマウス) にアンジオテンシン II を負荷するモデルを使って調べた。腸内細菌を抗生剤 4 剤 AVNM カクテルで depletion すると動脈瘤の形成が抑制されたのに対し、抗生剤を腹腔内投与しても動脈瘤の形成は抑制されなかった。

今後の研究課題) ヒトの研究だけでは因果関係が分からないので、reverse translational research として、動脈硬化マウスにタバコの煙を吸わせるタバコ大動脈瘤モデルを用いて、B 細胞が大動脈瘤に与える影響を解析する。また、TREM2agonist の投与が治療になりうる可能性について検討する。

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 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	2022年12月	第30回日本血管生物医学会学術集会、江本拓央、 Colony stimulating factor-1 producing endothelial cells and mesenchymal stromal cells maintain monocytes within a perivascular bone marrow niche (YIA 受賞)
2	2022年12月	第6回日本循環器学会 基礎研究フォーラム(BCVR)、江本拓央、 Gut Microbiota Influence the Development of Abdominal Aortic Aneurysm by Suppressing Macrophage Accumulation in Mice.
3	2022年8月	第86回日本循環器学会学術集会、江本拓央、 Single Cell RNA Seq Reveals a Distinct Immune Landscape in Human Coronary Culprit Plaques causing Acute Coronary Syndrome. (YIA 最優秀賞受賞)
4	2021年7月	第19回国際動脈硬化学会議 (ISA2021)、江本拓央、 Cigarette smoke induced atherosclerotic plaques drive aortic wall degeneration and abdominal aortic aneurysms.
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2023年	
2		
3		
4		