

急性冠症候群の発症機序における Ecto-ATPDaseの関与
課題番号 16590284

平成16年度 ～ 平成17年度
科学研究補助金「基盤研究 (C) (2)」研究成果報告書

平成 18 年 5 月

研究代表者 浅田祐士郎

(宮崎大学医学部・教授)

はしがき

この小冊子は、平成16～17年度の2年間にわたり、科学研究費基盤研究(C)(2)により行われた「急性冠症候群の発症機序における Ecto-ATPDase の関与」に関する研究成果の報告書であります。

Ecto-ATPDase は血管内皮細胞上に発現し、細胞外 ATP/ADP を分解することにより血小板凝集を抑制する酵素で、近年血液凝固以外に炎症や免疫反応にも関与することが報告されていますが、動脈硬化症や急性冠症候群(心筋梗塞、不安定狭心症、心臓性突然死)との関係は不明です。本研究は、急性冠症候群の発症における本酵素の関与を検討したものです。その結果、Ecto-ATPDase は、急性冠症候群の動脈硬化病巣では発現が低下していること、動物実験において本酵素を病巣で過剰発現することにより血栓症が予防出来る可能性が示されました。また併せて他の血栓因子との関連性についても検討いたしました。これらの研究成果は、本研究費補助金により得られたものであり、感謝申し上げます。

平成18年5月

宮崎大学医学部 浅田 祐士郎

研究組織

研究代表者：浅田祐士郎（宮崎大学医学部教授）

研究分担者：畠山金太（宮崎大学医学部講師）

研究分担者：丸塚浩助（宮崎大学医学部助教授）

研究分担者：今村卓郎（宮崎大学医学部講師）

研究協力者：山下 篤（宮崎大学医学部助手）

研究協力者：佐藤勇一郎（宮崎大学医学部助手）

研究協力者：古小路英二（宮崎大学医学部助手）

交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成16年度	1,800	0	1,800
平成17年度	1,700	0	1,700
総計	3,500	0	3,500

研究成果

1. 冠動脈プラークにおける Ecto-ATPDase の局在

急性冠症候群患者と狭心症患者の冠動脈アテレクトミー標本を用いて冠動脈プラークにおける本酵素の発現を解析し、臨床病態との相違を検討した。その結果、Ecto-ATPDase は内皮細胞とプラーク内の平滑筋細胞で発現され、急性冠症候群患者では安定性狭心症患者に比して発現が有意に低下していた。この発現量の低下がプラーク破綻後の血栓形成を促進し急性冠症候群の発症に関与する可能性が示された。またフィブリンや von Willebrand 因子等の血栓因子との関連性して制御されていることも示唆された。

2. Ecto-ATPDase 発現動物モデルでの血栓抑制効果

本酵素の血管壁内での抗血小板作用を検討する目的で、ラット頸動脈にヒトの Ecto-ATPDase 遺伝子を導入し、光照射による血栓形成への抑制効果を検討した。その結果、Ecto-ATPDase を発現した血管では、血栓形成が著明に抑制され、血管壁平滑筋細胞に存在する Ecto-ATPDase が生体内で抗血栓作用を担うことが証明された。

3. Ecto-ATPDase 発現動物モデルの血管収縮能への効果

本酵素の血管壁内での血管収縮作用を検討する目的で、ラット頸動脈に同遺伝子を導入し、ADP/ATP による血管収縮能を検討した。その結果、Ecto-ATPDase を発現した血管では、ADP/ATP による血管収縮は有意に抑制された。このことから Ecto-ATPDase は生体内で血栓症に伴う血管収縮を抑制することが証明された。

研究発表

学会誌など

(原著論文)

1. Ishikawa T, Imamura T, Hatakeyama K, Date H, Nagoshi T, Kawamoto R, Matsuyama A, Asada Y, Eto T : Possible contribution of C-reactive protein within coronary plaque to increasing its own plasma levels across coronary circulation. *Am J Cardiol* 93:611-614 (2004)
2. Kawamoto R, Hatakeyama K, Imamura T, Ishikawa T, Date H, Shibata Y, Takenaga M, Asada Y, Eto T : Relation of C-reactive protein to restenosis after coronary stent implantation and to restenosis after coronary atherectomy. *Am J Cardiol* 94:104-107 (2004)
3. Ishikawa T, Hatakeyama K, Imamura T, Ito K, Hara S, Date H, Shibata Y, Hikichi Y, Asada Y, Eto T : Increased adrenomedullin immunoreactivity and mRNA expression in coronary plaques obtained from patients with unstable angina. *Heart* 90:1206-1210 (2004)
4. Yamashita A, Furukoji E, Marutsuka K, Hatakeyama K, Yamamoto H, Tamura S, Ikeda Y, Sumiyoshi A, Asada Y : Increased vascular wall thrombogenicity combined with reduced blood flow promotes occlusive thrombus formation in rabbit femoral artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:2420-2424 (2004)
5. Furukoji E, Matsumoto M, Yamashita A, Yagi H, Sakurai Y, Marutsuka K, Hatakeyama K, Morishita K, Fujimura Y, Tamura S, Asada Y : Adenovirus-mediated transfer of human placental ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase to vascular smooth muscle cells suppresses platelet aggregation in vitro and arterial thrombus formation in vivo. *Circulation* 111:808-815 (2005)
6. Sato Y, Hatakeyama K, Yamashita A, Marutsuka K, Sumiyoshi A, Asada Y : Proportion of fibrin and platelets differs in thrombi on ruptured and eroded coronary atherosclerotic plaques in humans. *Heart* 91:526-530 (2005)
7. Hatakeyama K, Hao H, Imamura T, Ishikawa T, Shibata Y, Fujimura Y, Eto T, Asada Y : Relation of CD39 to plaque instability and thrombus formation in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 95:632-635 (2005)

8. Sun H, Koike T, Ichikawa T, Hatakeyama K, Shiomi M, Zhang B, Kitajima S, Morimoto M, Watanabe T, Asada Y, Chen YE, Fan J : C-reactive protein in atherosclerotic lesions: its origin and pathophysiological significance. *Am J Pathol* 167:1139-1148 (2005)
9. Yamashita A, Sumi T, Goto S, Hoshiya Y, Nishihira K, Kawamoto R, Hatakeyama K, Date H, Imamura T, Ogawa H, Asada Y : Detection of von Willebrand factor and tissue factor in platelets-fibrin rich coronary thrombi in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 97:26-28 (2006)

(総説)

1. 丸塚浩助、畠山金太、浅田祐士郎：病理学的見地からみた血栓・線溶系の役割、分子心血管病 6:19-26 (2005)
2. 浅田祐士郎：病理からみた危険なプラーク、心臓病 37 : 112-116 (2005)
3. 浅田祐士郎：動脈血栓形成における炎症免疫反応の関与、臨床血液 46 : 83-90 (2005)
4. 山下 篤、浅田祐士郎：血小板とアテローム血栓（病理学的立場）、血栓と循環 13:10-13 (2005)
5. Marutsuka K, Hatakeyama K, Yamashita A, Asada Y : Role of thrombogenic factors in the development of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 12:1-8 (2005)
6. 畠山金太、丸塚浩助、山下篤、浅田祐士郎：プラークの破裂とびらんの病理
血管医学 6: 7-14 (2005)

口頭発表

(特別講演・シンポジウム)

1. 浅田祐士郎：心血管イベントの発生病理、血流機能再建セミナー (2004)
2. 浅田祐士郎：動脈硬化と血栓症の成り立ちについて-人体病理、動物実験からの考察—、第 22 回九州実験動物研究会・第 24 回日本実験動物技術者協会九州支部研究会 (2004)
3. 浅田祐士郎：プラークの成長過程における血栓止血因子の役割、第 36 回日本動脈硬化学会総会 (2004)
4. Marutsuka, K., Hatakeyama, K., Yamashita, A., Moriguchi, S., Sato, Y., Asada, Y.:

Pathophysiology of thrombogenic event in acute coronary syndrome. 第36回日本動脈硬化学会総会 (2004)

5. 浅田祐士郎：動脈血栓形成における炎症免疫反応の関与、第66回日本血液学会-第46回日本臨床血液学会合同総会 (2004)
6. 浅田祐士郎：血栓症の治療における新たな薬物ターゲットを考える、第27回日本薬学会九州支部コロキウム (2005)
7. 浅田祐士郎：Athero-thrombosis: 分子病態から臨床応用に向けて一病理の立場から、第37回日本動脈硬化学会総会 (2005)
8. 後藤信哉、干場泰成、田村典子、石田英之、畠山金太、浅田祐士郎：血小板凝集以外の血小板の働きの血栓形成における重要性、第46回日本脈管学会総会 (2005)
9. 浅田祐士郎：虚血性心臓病の発生機序、日医生涯教育協力講座 (2006)

(一般演題)

1. 古小路英二、松本雅則、山下 篤、八木秀男、桜井嘉彦、丸塚浩助、畠山金太、藤村吉博、浅田祐士郎：胎盤由来 ecto-ATPase I は傷害動脈壁における血栓形成を抑制する。第27回日本血栓止血学会学術集会 (2004)
2. Hatakeyama K, Hao H, Imamura T, Ishikawa T, Shibata Y, Asada Y. Relation of CD39 to plaque instability and thrombus formation in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable angina. 第69回日本循環器学会 (2005)
3. Hoshiya Y, Hatakeyama K, Asada Y, Goto S. Possible contributing role of tissue factor and activated platelets in the formation of occlusive fibrin-rich coronary thrombi. 第69回日本循環器学会 (2005)
4. Yamashita A, Goto S, Ogawa H, Asada, Y. Detection of von Willebrand factor and tissue factor in platelets-fibrin rich coronary thrombi causing acute myocardial infarction. The 4th Aso International Meeting (2005)
5. Furukoji E, Matsumoto M, Yamashita A, Yagi H, Sakurai Y, Marutsuka K, Hatakeyama K, Morishita K, Fujimura Y, Tamura S, Asada Y. Adenovirus-mediated transfer of human placental ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase to vascular smooth muscle cells suppresses platelet aggregation in vitro and arterial thrombus formation in vivo. The XXth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2005)

6. 古小路英二、田中直子、山下 篤、松本雅則、丸塚浩助、畠山金太、藤村吉博、山本隆一、浅田祐士郎：胎盤由来 ecto-NTPDase I は ATP, ADP による傷害動脈の収縮を抑制する、第 28 回日本血栓止血学会学術集会(2005)

出版物

1. 浅田祐士郎：血栓形成、心臓ナビゲーター、pp78-79 (2004), 浅田祐士郎、江頭健輔、甲斐久史、古森公浩、佐田政隆、室原豊明 編、メデイカルレビュー社
2. 浅田祐士郎：目で見える血栓—血栓とはどんなもの、近未来の抗血栓治療、血栓症—やさしく・くわしく・わかりやすく—、pp101-129, 132-137 (2004), 池田康夫監修、後藤信哉、浅田祐士郎共著、南江堂
3. 丸塚浩助、浅田祐士郎：動脈硬化と血小板・凝固線溶系、別冊医学のあゆみ血液疾患 Ver.3、pp320-323 (2005), 坂田洋一、小澤敬也 編、医歯薬出版株式会社
4. 山下 篤、浅田祐士郎：血管と内皮の構造、図説 血栓・止血・血管学、pp22-26 (2005), 一瀬白帝 編著、中外医学社
5. 畠山金太、浅田祐士郎：プラークラプチャーとエロージョン、血栓症ナビゲーター、pp112-113 (2005), 内山真一郎、後藤信哉、重松 宏、半田 誠 編、メデイカルレビュー社