

急性冠症候群の発症における ADAMTS-13 の関与

研究課題番号 18590336

平成18年度 ～ 平成19年度
科学研究費補助金「基盤研究 (C)」研究成果報告書

平成 20 年 5 月

研究代表者 畠山金太

(宮崎大学医学部・講師)

研究組織

研究代表者 畠山金太（宮崎大学医学部病理学講座
構造機能病態学分野講師）

研究分担者 丸塚浩助（宮崎大学医学部附属病院病理部準教授）
佐藤勇一郎（宮崎大学医学部病理学講座助手）
今村卓郎（宮崎大学医学部内科学講座講師）

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18年度	1,900	0	1,900
平成19年度	1,600	480	2,080
総計	3,500	480	3,980

目次

1.	研究発表		
	学会誌など（投稿論文）	—————	4 - 6
	原著論文		
	総説		
	学会発表（口頭発表そのほか）	—————	7 - 9
	シンポジウム		
	国際学会		
	国内学会（一般講演）		
2.	研究成果	—————	10
	研究目的		
	研究成果の概要		
3.	投稿論文別冊		

1. 研究発表
学会誌など

(原著論文)

- 1) Tsuruda T, Kato J, Hatakeyama K, Yamashita A, Nakamura K, Imamura T, Kitamura K, Onitsuka T, Asada Y, Eto T : Adrenomedullin in mast cells of abdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc Res* **70:158-164, 2006**
- 2) Yamashita A, Sumi T, Goto S, Hoshiba 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**
- 3) Hoshiba Y, Hatakeyama K, Tanabe T, Asada Y, Goto S : Co-localization of von Willebrand factor with platelet thrombi, tissue factor and platelets with fibrin, and consistent presence of inflammatory cells in coronary thrombi obtained by an aspiration device from patients with acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost.* **4:114-120, 2006**
- 4) Nishihira K, Imamura T, Yamashita A, Hatakeyama K, Shibata Y, Nagatomo Y, Date H, Eto T, Asada Y : Increased Expression of Interleukin-10 in Unstable Plaque Obtained by Directional Coronary Atherectomy. *Eur Heart J* **27:1685-1689, 2006**
- 5) Kawamoto R, Yamashita A, Nishihira K, Furukoji E, Hatakeyama K, Ishikawa T, Imamura T, Itabe H, Eto T, Asada Y. Different inflammatory response and oxidative stress in neointimal hyperplasia after balloon angioplasty and stent implantation in cholesterol-fed rabbits. *Pathol Res Pract*, **2006**
- 6) Liang J, Liu E, Yu Y, Kitajima S, Koike T, Jin Y, Morimoto M, Hatakeyama K, Asada Y, Watanabe T, Sasaguri Y, Watanabe S, Fan J. Macrophage Metalloelastase Accelerates the Progression of Atherosclerosis in Transgenic Rabbits. *Circulation* **113 :1993-2001, 2006**
- 7) Fujita S, Nagamachi S, Nishii R, Wakamatsu H, Futami S, Tamura S, Matsuzaki Y, Onizuka T, Hatakeyama K, Asada Y : Relationship between cancer cell proliferation, tumour angiogenesis and 201Tl uptake in non-small cell lung cancer : *Nucl Med Commun* **27:989-97, 2006**
- 8) Yamasaki M, Fujita S, Ishiyama E, Mukai A, Madhyastha H, Sakakibara Y, Suiko M, Hatakeyama K, Nemoto T, Morishita K, Kataoka H, Tsubouchi H, Nishiyama

- K : Soy-derived isoflavones inhibit the growth of adult T-cell leukemia cells in vitro and in vivo. *Cancer Sci* 98:1740-6, 2007
- 9) Takajo I, Umeki K, Morishita K, Yamamoto I, Kubuki Y, Hatakeyama K, Kataoka H, Okayama A : Engraftment of peripheral blood mononuclear cells from human T-lymphotropic virus type 1 carriers in NOD/SCID/gammac(null) (NOG) mice. *Int J Cancer* 121:2205-11, 2007
- 10) Hamuro T, Kido H, Asada Y, Hatakeyama K, Okumura Y, Kunori Y, Kamimura T, Iwanaga S, Kamei S : Tissue factor pathway inhibitor is highly susceptible to chymase-mediated proteolysis. *FEBS J* 274:3065-77, 2007
- 11) Myoishi M, Hao H, Minamino T, Watanabe K, Nishihira K, Hatakeyama K, Asada Y, Okada K, Ishibashi-Ueda H, Gabbiani G, Bochaton-Piallat ML, Mochizuki N, Kitakaze M : Increased endoplasmic reticulum stress in atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndrome. *Circulation* 116:1226-33, 2007
- 12) Nishihira K, Imamura T, Hatakeyama K, Yamashita A, Shibata Y, Date H, Manabe I, Nagai R, Kitamura K, Asada Y : Expression of interleukin-18 in coronary plaque obtained by atherectomy from patients with stable and unstable angina. *Thromb Res* 121:275-9, 2007

(総説)

- 1) 畠山金太、浅田祐士郎: 病理学的立場から内皮機能改善と心筋梗塞発症予防を
探る *Vascular Medicine* 2: 36-42, 2006
- 2) 畠山金太、浅田祐士郎: 冠動脈血栓の成り立ち *Coronary Intervention* 2 : 10-16,
2006
- 3) 鶴田敏博、畠山金太、浅田祐士郎: 動脈硬化の血管基盤; 血管外膜 循環器科
59(suppl. 3) : 39-48, 2006
- 4) 畠山金太、浅田祐士郎: 不安定プラークの病理 *Vascular Lab* 4 : 366-372, 2007
- 5) 畠山金太、浅田祐士郎: プラークの病理 医学のあゆみ 221 : 1141-1145, 2007
- 6) 畠山金太、浅田祐士郎: 冠動脈の閉塞性血栓の形成における血栓と炎症の関連
を探る *Vascular Medicine* 3 : 295-301, 2007
- 7) 畠山金太、浅田祐士郎: アテローム血栓症における炎症性因子の関与 内分
泌・糖尿病科 24 : 298-303, 2007
- 8) 山下篤、佐藤勇一郎、畠山金太、浅田祐士郎: 心、脳、末梢血管イベントにおけ
るリスクの違いを極める; 解剖学的違いからみる *Vascular Medicine* 3 : 99-105,
2007

学会発表

(シンポジウム)

- 1) 畠山金太, 佐藤勇一郎, 丸塚浩助, 山下篤、盛口清香、浅田祐士郎:メタボリック症候群と血栓症 第97回日本病理学会総会(金沢)(2008)

(国際学会)

- 1) Kinta Hatakeyama, Yoshinao Azuma, Hiroyuki Hao, Takuroh Imamura, Kensaku Nishihira, Mutsunori Shirai, Hisao Ogawa, Yujiro Asada : Lack of association between Chlamydia pneumoniae infection and plaque instability or restenosis in coronary atherosclerotic lesions. XIV International Symposium on Atherosclerosis. (Rome, Italy)(2006)
- 2) Kinta Hatakeyama, Takuroh Imamura, Kensaku Nishihira, Toshihiro Tsuruda, Yoshisato Shibata, Mina Sagara, Kyoko Miyamoto, Tatsuhiko Kodama, Yujiro Asada : Relation of PTX3 to plaque instability and restenosis in directional atherectomy specimens from patients with stable angina and acute coronary syndromes 76th Annual Meeting of European Atherosclerosis Society (Helsinki)(2007)

(国内一般演題)

- 1) Toshiro Tsuruda, Johji Kato, Kinta Hatakeyama, Hiroyuki Masuyama, Takuroh Imamura, Kazuo Kitamura, Kunihide Nakamura, Yujiro Asada, Tanenao Eto : Adrenomedullin is produced in mast cells and induces anti-fibrotic effect on fibroblasts isolated from human abdominal aortic aneurysm. 第70回日本循環器学会総会(名古屋)(2006)
- 2) Kensaku Nishihira, Takuroh Imamura, Kinta Hatakeyama, Yoshisato Shibata, Yoshitatsu Nagatomo, Haruhiko Date, Tanenao Etoh, Yujiro Asada : Interleukin-10 in coronary plaques obtained by directional atherectomy from patients with stable and unstable angina pectoris. 第70回日本循環器学会総会(名古屋)(2006)
- 3) 小池智也、北嶋修司、森本正敏、渡辺照男、浅田祐士郎、畠山金太、範江林:動脈硬化病変のC反応性蛋白—その由来と病態生理学的重要性 第95回日本病理学会総会(東京)(2006年)
- 4) Tetsunori Ishikawa, Mitsuru Tanaka, Daigo Mine, Mitsuhiro Shimomura,

- Katsumasa Nomura, Akihiko Matsuyama, Yoshitatsu Nagatomo, Yoshisato Shibata, Kinta Hatakeyama, Yujiro Asada : Amount of neutrophil in the coronary thrombus is associated with the time from onset to angioplasty in acute myocardial infarction. 第 71 回日本循環器学会総会(神戸)(2007)
- 5) Mitsuru Tanaka, Kensaku Nishihira, Yoshisato Shibata, Kinta Hatakeyama, Tetsunori Ishikawa, Akihiko Matsuyama, Yoshitatsu Nagatomo, Takuroh Imamura, Kazuo Kitamura, Yujiro Asada : Interleukin-10 are correlated with oxidized lipoprotein in unstable coronary plaque.第 71 回日本循環器学会総会(神戸)(2007)
- 6) Toshihiro Tsuruda, Johji Kato, Kinta Hatakeyama, Kunihide Nakamura, Takuroh Imamura, Yujiro Asada, Kazuo Kitamura : Mast cell density is associated with progression of human abdominal aortic aneurysm.第 71 回日本循環器学会総会(神戸)(2007)
- 7) Kensaku Nishihira, Kinta Hatakeyama, Takuroh Imamura, Yoshisato Shibata, Hajime Nakamura, Junji Yodoi, Hisao Ogawa, Kazuo Kitamura, Yujiro Asada : Thioredoxin in coronary culprit lesions: Possible relationship to oxidative stress and intraplaque hemorrhage.第 71 回日本循環器学会総会(神戸)(2007)
- 8) Takeshi Ideguchi, Kinta Hatakeyama, Takuroh Imamura, Haruhiko Date, Shohei Koyama, Makoto Tatsumoto, Junji Kawagoe, Yasuko Nagoshi, Hisamitsu Onitsuka, Hironao Iwakiri, Katsuhiro Nozaki, Kazuo Kitamura, Tatsuhiko Kodama, Yujiro Asada : Pentraxin 3 is a causative “Maker” rather than a surrogate “Marker” of stable coronary plaque. 第 71 回日本循環器学会総会(神戸)(2007)
- 9) Takuroh Imamura, Kinta Hatakeyama, Takeshi Ideguchi, Haruhiko Date, Shohei Koyama, Makoto Tatsumoto, Junji Kawagoe, Yasuko Nagoshi, Katsuhiro Nozaki, Hisamitsu Onitsuka, Hironao Iwakiri, Kazuo Kitamura, Mina Sagara, Tatsuhiko Kodama, Yujiro Asada : Epicardial adipose tissue contains c-reactive protein and pentraxin 3 which may be released into coronay circulation. 第 71 回日本循環器学会総会(神戸)(2007)
- 10) Kinta Hatakeyama, Takuroh Imamura, Kensaku Nishihira, Toshihiro Tsuruda, Yoshisato Shibata, Mina Sagara, Kyoko Miyamoto, Tatsuhiko Kodama, Yujiro Asada : Relation of PTX3 to plaque instability and restenosis in directional atherectomy specimens from patients with stable angina and acute coronary

syndromes 第72回日本循環器学会総会(福岡)(2008)

- 11) Toshihiro Tsuruda, Johji Kato, Kinta Hatakeyama, Takuroh Imamura, Toshio Onitsuka, Yujiro Asada, Kazuo Kitamura: Adventitial mast cells contribute to pathogenesis in the progression of abdominal aortic aneurysm 第72回日本循環器学会総会(福岡市)(2008)

2. 研究成果

(研究目的)

ADAMTS-13 は、血栓形成を抑制する作用や血小板粘着凝集の抑制を介した内皮細胞の活性化防止作用を有していると考えられ、動脈硬化の進展や急性冠症候群 (ACS) の発症に関与していると予想される。本研究においては、ACS 患者から採取した検体を用いて ADAMTS-13 を検討し、また *In vitro* および動物実験における ADAMTS-13 の血栓形成に対する作用を検討した。

(研究成果の概要)

方法: (1)急性心筋梗塞患者の冠動脈から吸引採取された新鮮血栓における von Willebrand factor(VWF)と ADAMTS-13 の局在を、免疫組織化学的手法を用いて検討した。(2)コラーゲンを固層化したガラス板上に、蛍光標識した血小板を含む全血を灌流し、共焦点顕微鏡によるイメージング後、形成された血栓の面積を計測した。(3)動脈硬化性血栓の形成における ADAMTS-13 の役割を検討するために、家兎大腿動脈バルーン再傷害モデルを用いて検討した。結果: (1) ADAMTS-13 は全ての冠動脈血栓に存在し、VWF とほぼ一致して局在した。(2)コラーゲン上に形成された血栓においても、ADAMTS-13 は VWF とほぼ一致して存在した。また ADAMTS-13 活性阻害抗体により、灌流 6 分後の 1500/S における血栓面積率と血栓長径は有意に増大した。一方、100/S ずり速度下では、血栓面積率、血栓長径に有意な差を認めなかった。灌流により高分子量の VWF マルチマーは減少したが、ADAMTS-13 阻害抗体はこれを抑制した。(3) ADAMTS-13 活性阻害抗体の投与により、肥厚内膜の傷害 15 分後に形成される血栓の面積は有意に増大した (*Atherosclerosis, submitted*)。考察と結語: ADAMTS-13 は血栓内に存在し、高壁ずり速度下において VWF 切断を介して動脈硬化性血栓の形成を抑制することが示唆された。したがって、ACS 発症に対しても深く関与していると考えられた。