

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08031

研究課題名(和文) CD271陽性細胞の血管リモデリング制御機能の解析

研究課題名(英文) The research on regulation of vascular remodeling by CD271-positive cells

研究代表者

高島 伸一郎 (Takashima, Shinichiro)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：60547165

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：1. 基礎研究：頸動脈結紮にて誘導された内膜肥厚はCD271遺伝子機能欠損モデルにおいて増加した。CD271遺伝子機能欠損モデルに形成された内膜内のアポトーシスは減少した。CD271陽性細胞は骨髓由来である可能性が示唆された。  
2. 臨床研究：末梢血CD271陽性細胞数は、急性冠症候群(ACS)発症3日目には発症0日目に比べて1.5倍増加した。9ヶ月目のプラーク容積変化率は、ACS発症0日目のCD271陽性細胞数と逆相関した。また多変量解析の結果、ACS発症0日目のCD271陽性細胞数は9ヶ月目の非責任病変のプラーク容積変化率の負の予測因子であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、骨髓由来の末梢血白血球中のCD271が動脈硬化の病態生理に関与する可能性が示された。また急性冠症候群患者の冠動脈予後を発症時に予測する新規バイオマーカーとなる可能性が示された。将来的には新しい抗動脈硬化治療(CD271陽性細胞動員・補充治療など)の研究開発への波及効果が期待される。

研究成果の概要(英文)：1. Basic research: Carotid ligation-induced intimal thickening increased in the CD271-gene deficiency model. Apoptosis in the neointima formed in the CD271 gene deficiency model was reduced. Moreover, CD271-positive cells were suggested to be derived from bone marrow.  
2. Clinical study: Peripheral blood CD271-positive cell count increased 1.5-fold on day 3 of an acute coronary syndrome (ACS) compared to day 0 of onset. The rate of change in plaque volume at 9 months was inversely correlated with the number of CD271-positive cells on day 0 of ACS onset. Multivariate analysis showed that the number of CD271 positive cells on day 0 of ACS onset was a negative predictor of the plaque volume change rate of the non-targeted lesion at the 9 months.

研究分野：血管リモデリング、再生治療

キーワード：末梢血白血球 骨髓由来細胞 急性冠症候群 血管リモデリング バイオマーカー NGFR

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

心血管疾患と脳血管疾患を合わせた循環器系疾患は、悪性腫瘍と並び日本国内における総死亡の主因であり、動脈硬化が病態の中心である。スタチンによる LDL コレステロール低下は ACS 患者の二次冠動脈イベント発生リスクを約 40%低下させることが示されたが、依然として介入できていない未知のリスク(残余リスク)が約 60%存在するとされ、解明が求められている。申請者は、この命題を解く鍵が ACS 発症時の末梢血白血球の遺伝子発現パターンにあると考え、ACS 患者 30 例において、急性期の白血球の網羅的遺伝子発現解析(25,000 遺伝子)を実施し、これらの患者を 5 年間追跡した。その結果、冠動脈二次イベントを予測する 83 遺伝子からなる急性期白血球遺伝子プロファイルを見出した(Takashima, Open Heart 2016)。さらに、その 83 遺伝子の中でも特に、末梢血中の間葉系幹細胞マーカー CD271 遺伝子が低発現であった場合に、他の臨床背景因子から独立して、5 年間の特に冠動脈新規病変治療リスクが高いことを見出し、特許申請を完了した(出願番号 2016-025657)。CD271 は別名 Low-affinity nerve growth factor receptor (LNGFR) と称され、近年、多分化能や増殖能に優れた間葉系幹細胞のマーカーとして注目されている。CD271 陽性細胞は、骨髄や脂肪組織の間質内に存在するが、末梢血中にも平常時において単核球分画内に測定可能なレベルで存在し、ACS 発症急性期にはその頻度がダイナミックに変化することを我々は見出した。さらに、CD271 陽性細胞を多く含む間葉系幹細胞が液性因子を介して血管内皮保護作用を有することを裏付ける基礎データを得た。そこで、末梢血中の CD271 陽性細胞が「血管リモデリングに対し保護的(修復、恒常性維持)に働く」という仮説を立てた。

### 2. 研究の目的

本研究では、基礎研究と臨床研究により、動脈硬化における末梢血白血球中の CD271 陽性細胞の血管リモデリング(血管障害、修復、保護)への関与と血管リモデリング制御機構を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) 基礎研究: CD271 遺伝子機能欠損マウスと骨髄移植モデルを組み合わせた頸動脈結紮モデルを用いて、CD271 の内膜肥厚(以下、プラーク)形成への関与と制御機構について検討した。

成人の雄の CD271 遺伝子欠損マウスと野生型マウス(C57BL/6J)の右頸動脈を結紮し血管障害モデルを作成した。(頸動脈結紮モデル)(対側を対照とする)

片側頸動脈結紮 14 日、28 日後にマウスを安楽死させ、頸動脈結紮部位近傍の動脈に生じるプラークを評価し、CD271 遺伝子欠損マウスと野生型マウスで比較検討した。

成人の野生型マウスに 9.5Gy の X 線を照射した後、GFP 陽性 CD271 遺伝子機能欠損マウス(入手済み)由来の骨髄( $1 \times 10^6$  個)を尾静脈投与し(CD271 骨髄欠損モデル) 4 週後で上記と同様に頸動脈結紮モデルを作成、骨髄由来 GFP 陽性 CD271 陽性細胞のプラークへの集積と形成されるプラーク量抑制効果との関連性を評価した。

(2) 臨床研究: ACS 患者を対象に急性期末梢血中の CD271 陽性細胞数を評価し、冠動脈プラーク病変の量的な進展・変化に与える影響について検討した。

対象: ACS と診断され緊急冠動脈造影及び経皮的冠動脈形成術が必要と判断される 20 歳以上の男女 30 例(UMIN000026512)

方法:

末梢血プロファイリング: ACS 発症時、3 日目、7 日目および 12 ヶ月目にフローサイトメトリー解析にて CD271 陽性細胞頻度を測定した。

冠動脈血管内イメージングによる非責任病変のプラーク評価: ACS 診断治療時および 9 ヶ月後に、冠動脈造影と血管内超音波イメージングを行い、ソフトウエア Q-IVUS 3.0™ で、同一非責任病変のプラーク容積の定量、解析を行った。

末梢血 CD271 陽性細胞数(ACS 発症急性期)と冠動脈プラークのその後の進展度の関連について、プラークの量的変化(総プラーク容積)に関して比較検討した。

ACS 急性期の末梢血中の CD271 陽性細胞数が 9 ヶ月間の未治療冠動脈プラーク病変の進展度を予測しうるかどうかが評価した。

### 4. 研究成果

論文発表前であるため未公表

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Shinichiro Takashima
2. 発表標題 Low Level of Circulating CD271-positive Mononuclear Cells in Acute Coronary Syndrome Predicts Plaque Progression at de Novo Lesion
3. 学会等名 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Shintaro Matsuura, Shinichiro Takashima
2. 発表標題 Mobilization of Circulating CD271-positive Mononuclear Cells in Acute Coronary Syndrome Reflects the Characteristics of Coronary Atheroma
3. 学会等名 AHA Scientific Session 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------