

研究課題

血管平滑筋細胞への介入操作による粥状動脈硬化の進展と退縮の研究：
受容体チロシンキナーゼに対する選択的機能遮断抗体を用いて

課題番号 12671111

平成 12 年度～平成 13 年度

科学研究費補助金（基盤 C）研究成果報告書

平成 14 年 3 月

研究代表者 横出正之

京都大学医学研究科臨床成体統御医学（加齢医学）

研究組織

研究代表者：横出正之（京都大学医学研究科臨床成体統御医学（加齢医学））

研究分担者：荒井秀典（京都大学医学研究科臨床成体統御医学（加齢医学））

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 12 年度	210	0	210
平成 13 年度	180	0	180
総計	390	0	0

研究発表

学会誌等

1. Murayama, T., Yokode, M., Horiuchi, H., Yoshida, Y., Sano, H., Kita, T. Overexpression of Low Density Lipoprotein Receptor Markedly Prevents Atherogenesis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. Murayama T, Yokode M, Horiuchi H, Yoshida H, Sano H, Kita T. *Atherosclerosis*, 153:295-302, 2000.
2. Yokode, M., Kita, T. Atherosclerosis (oxidized LDL): preparation of oxidized LDL/detection of cholesterol accumulation in macrophage. In *Experimental Protocols for Reactive Oxygen and Nitrogen Species*. (Oxford University Press, Oxford) (Taniguchi and Gutteridge, eds.) 2000.
3. Kita T, Kume N, Yokode M, Ishii K, Arai H, Horiuchi H, Moriwaki H, Minami M, Kataoka H, Wakatsuki Y. Oxidized-LDL and atherosclerosis. Role of LOX-1. *Ann N Y Acad Sci*. 902:95-100; discussion 100-2, 2000.
4. Kataoka, H., Yokode, M., Murayama, T., Mori, S., Ozaki, H., Sano, H., Yokota, Y., Nishikawa, S.-I., Kita, T. Novel Snail-related zinc finger transcription factor Smuc regulates the activities of basic helix-loop-helix transcription factors. *Nucl. Acid Res*. 28:626-633, 2000.
5. Kita, T., Kume, N., Ishii, K., Arai, H., Horiuchi, H., Yokode, M. LOX-1 and atherosclerosis. *Gerontological Approaches to Care for Aged in the 21st Century*. Proceedings of the 6th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology, 59-64, 2000.
6. Imabayashi, T., Iehara, N., Takeoka, H., Uematsu-Yanagita, M., Kataoka, H., Nishikawa, S.-I., Sano, H., Yokode, M., Fukatsu, A., Kita, T., Doi, T. Expression of basic helix-loop-helix protein

in the glomeruli. Clin. Nephrol. 55:53-8, 2001.

7. Sano, H., Sudo, T., Yokode, M., Murayama, T., Kataoka, H., Takakura, N., Satomi N, Nishikawa, S.-I., Kita, T., Functional blockade of platelet-derived growth factor receptor- β but not of receptor- α prevents vascular smooth muscle cell accumulation in the fibrous cap lesions in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation 103(24):2955-60, 2001.
8. Kita, T., Kume, N., Ochi, H., Nishi, E., Nagano, Y., Yokode, M. Lysophosphatidylcholine induced gene expression of endothelial platelet-derived growth factor-B-chain and intercellular adhesion molecule-1. Medical Science Symposia Series. (in press).
9. Tanaka, T., Fukuyama, H., Yamauchi, H., Narita, M., Nabatame, H., Yokode, M., Fujimoto, N, Kita, T., Murakami, M. Regional cerebral blood flow abnormalities in patients with isolated memory impairment. J. Neurol Imaging. (in press).
10. Yokode, M., Kita, T. Aging and oxidative stress. Japan Med Assoc J. (in press)
11. Tatematsu, M., Kawamoto, T., Hayashida, K., Yoshioka, Y., Wada, T., Ueyama, K., Nakajima, Y., Nagano, Y., Takechi, H., Tanaka, T., Horiuchi, H., Ishii, K., Arai, A., Kume, N., Wakatsuki, Y., Murakami, M., Matsubayashi, Y., Kita, T., Yokode, M. Pre-operative Assessment Scale for the Elderly Japanese Patients (Part I): Its Basic Study Design and Clinical Trial. Geriatrics Gerontology International(in press)
12. Sano, H., Yokode, M., Takakura, N., Doi, T., Takemura, G., Kataoka, H., Murayama, T., Yang, X., Sudo, T., Nishikawa, S., Nishikawa, S-I, Fujiwara, H., Kita, T. Blockade of Platelet-derived Growth Factor Receptor β Pathway Induces Apoptosis of Vascular Endothelial Cells and Disrupts Glomerular Capillary Formation in Neonate Mice. Am J Pathol (in press)

学会発表

国際学会

1. 12th International Symposium on Atherosclerosis. June 25-29, 2000 Stockholm, Sweden. Sano, H., Yokode, M., Sudo, T., Takakura, N., Kataoka, H., Murayama, T., Nishikawa, S., Nishikawa, S-I., Kita, T. Functional Diversity of Platelet Derived Growth Factor Receptors and β in Atherogenesis in vivo.
2. The 3rd Joint Kyoto University-University of Toronto Symposium on Interdisciplinary studies in the aging societies. March 29-29, 2000. Kyoto, Japan. Yokode, M. Advance in Clinical and Basic Studies on Atherosclerosis: The Current Status and Future.
3. Japan-USA Workshop on Mouse and Monkey Models for Studying Aging, Cardiovascular Diseases and Other Age-related Chronic Disorders. July 4, 2000. Kyoto, Japan. Yokode, M. An animal models for atherosclerosis.

4. 74th Scientific Session of American Heart Association November 11-15, 2001. Anaheim, California, USA. Interaction between macrophage and smooth muscle progenitor cells in vascular remodeling in mice. Yang Xu, Masayuki Yokode, Hideto Sano, Hiroshi Kataoka, Toshinori Murayama, Xin Zhuge, Toru Kita.

国内学会

1. 横出正之 動脈硬化性疾患の治療と予防-ミニレビュー 第42回日本老年医学会学術集会 2000. 6. 15-17. (仙台)
2. 佐野秀人、横出正之 他 生下後マウスの腎系球体血管形成における PDGF 受容体の機能的役割 第5回 Vascular Medicine 学会 2000. 7. 8. (東京)
3. 佐野秀人、横出正之他 生体における PDGF 受容体のシグナル遮断による血管内皮細胞のアポトーシス誘導 第73回日本生化学会大会 2000. 10. 11-14. (横浜)
4. 横出正之 ワークショップ糖尿病合併症の食事療法 食事療法からみた高脂血症と動脈硬化 第15回糖尿病合併症学会 2000. 10. 21-22. (東京)
5. 諸葛欣、片岡宏、村山敏典、川元隆弘、佐野秀人、横出正之、北徹 新規 Zinc フィンガー転写調節因子 Smuc のマウス胎生期における発現様式の解析 日本病態生理学会 2001. 1. 27- 28. (福岡)
6. 横出正之、北徹 ワークショップ 抗酸化薬の「くすり」としての可能性 加齢関連疾患治療薬としての抗酸化薬 日本薬学会第121年会 2001. 3. 28-30. (札幌)
7. 横出正之 シンポジウム 細胞性線溶の新展開 粥状動脈硬化症における線溶、蛋白分解酵素系の意義 第78回日本生理学会大会 シンポジウム 2001. 3. 29-31. (京都)
8. 佐野秀人、横出正之、高倉伸幸、土井俊夫、竹村元三、片岡宏、村山敏典、須藤哲央、西川伸一、北徹 生体における PDGF β 受容体のシグナル遮断による血管内皮細胞のアポトーシス誘導 第33回日本動脈硬化学会総会 2001. 6. 7-8. (東京)
9. 許揚、佐野秀人、村山敏典、諸葛欣、横出正之、西川伸一、北徹 マウス血管傷害モデルを用いた血管再構築過程関与細胞群の解析 第6回日本 Vascular Medicine 学会 2001. 6. 29-30. (東京)
10. 横出正之 高齢者の脂質代謝異常とその意義 第43回日本動脈硬化学会学術集会シンポジウム高齢者の動脈硬化 2001. 6. 13-15. (大阪)
11. 横出正之 シンポジウム 酸化 LDL の最近の動向 酸化 LDL と血管内皮細胞：その機能活性化から血管再構築へ 第21回日本臨床化学会夏季セミナー 2001. 7. 18-20. (大津市)

研究成果による工業所有権の出願・取得状況

該当なし

研究申請と期間中に達成した成果

炎症類似の機序を伴う臓器再構築過程にあると位置付け、その分子機構を時間・空間的な側面から粥状動脈硬化モデル動物を用いての解析を行なってきた。従来の研究で単球・マクロファージが血管平滑筋細胞に先行して関与するという機能階層の存在を明らかにしたが、今回の申請ではさらに平滑筋細胞への直接的な機能遮断をこころみた。この目的で平滑筋細胞の強力な増殖・遊走因子である血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) α 、 β 各々に対する機能遮断モノクローナル抗体を調製し、すでに泡沫細胞の多数集簇を伴う粥状動脈硬化病変が成立した 12 週齢のアポ E ノックアウトマウスに対していずれかの抗体を 1 mg 隔日に腹腔内に 6 週間投与した。その結果、これらの抗体投与を受けた動物は対照動物と比較して血清脂質値は変化しないにもかかわらず、粥腫容積の減少に加えてその質的性状を変化させることを実証した。これらの成績は、粥状動脈硬化に対する細胞機能制御操作の標的として、単球・マクロファージに加えて、血管平滑筋細胞をも標的にした介入治療の可能性がありうることを示したものと考える。さらに、血管内膜における血管平滑筋細胞の起源、なかでも骨髄由来幹細胞の関与につき個体レベルでの検索を行ない、粥状動脈硬化病巣の形成に骨髄由来細胞が関わることを実証し、病巣内集簇の機転について検証を行なった。以上の成果の詳細については学会発表のほか (Xu et al. *Circulation* 104 (17): II-299)、貼付した発表論文に記載したものである。