機能性脂質の生体調節作用に関する研究

(平成30年度日本栄養・食糧学会奨励賞受賞)

財 満 信 宏^{*,1,2}

(2018年6月27日受付; 2018年8月23日受理)

要旨: 腹部大動脈瘤 (AAA) は、腹部大動脈の進行的な拡張を特徴とする疾患であり、その瘤径が拡張するにつれて AAA 破裂の危険性が増す。AAA の発症や破裂に至る機構は完全には解明されておらず、現時点では AAA の治療薬は存在しないが、近年、エイコサペンタエン酸などの機能性脂質を豊富に含む魚油の投与が AAA の進展と破裂の予防に効果的である可能性が示されてきた。我々は、栄養血管の狭窄による血管壁の循環不全が AAA 形成の原因となりうることと、血管壁に異常出現する脂肪細胞が AAA 破裂の原因となりうることなどをヒト AAA 病理解析とモデル動物を用いた解析によって明らかにしてきた。本総説では、AAA の病理解析に用いた生体分子イメージング法である質量分析イメージング法の概説と、これまでの研究から推測された AAA の発症や破裂に至る機構、予防・治療の可能性について議論する。

キーワード: MALDI-MSI, 質量分析イメージング, 腹部大動脈瘤, エイコサペンタエン酸, 魚油

我々の生命活動は、身体を構成する様々な生体分子が関与する絶妙な代謝バランスの上で成立している。疾患の発症や進展に、このバランス調節の異常が関与していることが多く報告されており、これまで行われてきた優れた基礎研究は、様々な疾患における代謝物の量や質の変動を明らかにしてきた。疾患によって大きく変動する生体分子を標的とした代謝異常の制御は、疾患の予防・治療法を確立する上で有効的な方法となりうることから、様々なオミクス解析を用いた研究が疾患における病態を理解するために行われ、多くの知見が集積している。その一方で、疾患を発症した器官（臓器）の「どこ」で代謝異常が起きているのかという位置情報に関する知見を提供するものは多くない。動植物の器官は、多数の細胞で形成される組織が集まって構成されるものであり、器官機能に影響を与える代謝異常は、必ずしもその器官全体で一様に観察される現象ではなく、その器官を構成する一部の組織に限局して観察されるケースも存在すると考えられる。我々はこれまでに、代謝異常が生じる場所に着目した疾患組織解析を行い、いくつかの疾患において新規の病態を見出し、機能性脂質によってその病態を改善できる可能性があるかどうかを検討してきた。本総説でその一例を紹介させていただく。

1. MALDI-MSI

位置情報を伴う代謝異常解析を行うために、我々の研究グループはこれまでに、matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometry imaging (MALDI-MSI) を用いて、疾患（特に血管疾患）組織における代謝物を可視化解析するための基礎的な手法の検討¹⁾²⁾と、そこから得られた知見の生物学的な意味の解明に取り組んできた。MSI とは、切片上で二次元に質量分析を行い、目的分子の分布を解析することができる手法である。研究者によって呼び方が多少異なっており、MSI の日本語訳である質量分析イメージングや、イメージングマスマスペクトロメトリー、質量顕微鏡法などとも呼ばれる。図1にMALDI-MSIによる代謝物イメージングの流れを示す。まず、採取した試料を薄片化し、マトリックスを均一に噴霧する。この際に、試料切片に存在する代謝物が切片から抽出され、マトリックスとともに試料切片上で結晶化される。マトリックスを塗布した試料を質量分析装置に供し、切片中の興味ある領域にレーザーを照射することにより、レーザーが照射された場所のマスマスペクトルを得ることができる。目的領域全域の測定を終了した後、専用のイメージングソフトウェアを使用することにより、組織切片上における興味ある分子の分布を、測定点ごとのシグナル強度に応じた濃淡のある画像として可視化でき、「何

* 連絡者・別刷請求先 (E-mail: zaima@nara.kindai.ac.jp)

¹ 近畿大学農学部 (631-8505 奈良市中町 3327-204)

² 近畿大学アグリ技術革新研究所 (631-8505 奈良市中町 3327-204)

図1 一般的なMALDI-MSIの流れ

生物学的な研究の後(a)に、対象試料を採取し(b)、切片を作成する(c)。その後、エアースプレーなどを用いて、切片上に均一にマトリックスを塗布する(d)。マトリックスを塗布した切片を質量分析装置に供し、測定対象領域にレーザーを照射することで(e)、レーザー照射点ごとのマススペクトルを得る。イメージング用ソフトウェアを用いて、興味ある分子の分布を可視化する(g)。画像は測定点ごとの検出強度に応じた濃淡のある画像として表示されるため、興味ある分子がどこに、どの程度存在するのかを評価することができる。

が、どこに、どの程度」あるかを解析することができる。切片上に存在する分子を検出するという測定法のため、微量成分の検出に関しては、測定前の試料濃縮が可能なLC-MSやGC-MSなどの手法に劣る面もあるが、検出できる分子量域はタンパク質から低分子代謝物まで幅広く、特に、特異的な抗体やプローブの作出が困難な機能性脂質などの低分子代謝物の局在解析に対して大きな力を発揮するため³⁾、様々な分野での応用が期待されている⁴⁾⁵⁾。我々は、これまでに腹部大動脈瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)や中性脂肪蓄積心筋血管症(triglyceride deposit cardiomyovascularopathy, TGCV)⁶⁾⁷⁾などにおける新規病態をMALDI-MSIを用いて見出してきた。誌面の都合上、ここでは、AAAにおける新規病態と機能性脂質を用いた予防・治療の可能性に焦点を当てて論じる。

2. 腹部大動脈瘤(AAA)とは

AAAは、腹部大動脈が瘤(こぶ)のように病的に拡張することを特徴とする。形成された瘤は最終的には破裂し、破裂した際の救命率は著しく低い。現時点では、AAAの治療薬は存在せず、破裂を予防する方法はステントグラフト内挿術や人工血管置換術などがあるのみである。腹部エコーなどを用いた欧米の報告では、65歳以上の2-4%にAAAが存在することが報告されている⁸⁾。正確な日本人患者数は明らかではないが、欧米の罹患者数よりは少ないと考えられている。なお、厚生労

働省の平成28年人口動態統計によると、別部位の大動脈における瘤や解離などを含んだ総数としての「大動脈瘤及び解離」は、日本人死因の9位に位置している。

3. 血管壁の循環不全と腹部大動脈瘤の関係

AAAの病理組織は、炎症細胞の浸潤、細胞外基質である線維(弾性線維・膠原線維)成分の破壊・消失、血管平滑筋の減少などに特徴づけられることが分かっている。しかしながら、AAA領域における代謝異常を特徴化した報告は少ない。ヒトAAA組織において、血管径が正常に保たれている部位は、血管組織像もほぼ正常であることから、本研究においては、正常径と拡張径の二種類の血管壁における低分子代謝物の分布をMALDI-MSIで比較することから研究を始め、いくつかの変動する分子を見出すことに成功した。それら変動分子の中で、劇的な変化を示した分子の一つがHemeBである⁹⁾。正常径の血管では、血管壁全層でHemeBが検出された一方で、瘤形成部位の血管壁(AAA壁)で検出されるHemeBのレベルは、正常径と比較して非常に低かった。HemeBは、血液に存在するヘモグロビンの構成成分であるため、拡張径におけるHemeBの減少は、「血管壁」の血流の低下を反映したものであると推測された。腹部大動脈の血管壁は内側から、内膜(intima)、中膜(media)、外膜(adventitia)の三層に分かれており、中膜・外膜への酸素や栄養素は、内腔からの血液ではなく、血管壁

の中を循環する栄養血管によって供給される（図2）。HemeBの低下は、栄養血管に何らかの異常がある可能性を示すものであり、ヒトAAA組織観察を行った結果、AAA壁の栄養血管は、正常領域のそれらと比較して開存率が有意に低い（栄養血管の内腔が狭窄している）ことが明らかになった⁹⁾。また、AAA壁では、低酸素誘導因子のHIF1 α の発現が上昇していることも観察された。これらの結果は、AAA壁が、栄養血管の狭窄によって血流が低下し、虚血状態になっていることを示唆した。次に、我々は、栄養血管の狭窄を起点とするAAA壁の血流低下が、AAAの形成に関与しているかどうかを検証するために、ラット腹部大動脈に人工的な血管壁循環不全の誘導を試みた。このモデルでは、ラット腹部大動

図2 腹部大動脈

腹部大動脈壁は内側から内膜、中膜、外膜の三層に分かれる。中膜・外膜への酸素や栄養素は、血管壁の中に張り巡らされた栄養血管から供給される。ヒトAAA組織では、狭窄した栄養血管が多く観察された。

脈にカテーテルを挿入し、内腔の血流は維持した状態でカテーテルを血管壁ごと結紮することによって、血管壁の循環不全を誘導している（図3）¹⁰⁾。血管壁結紮から4週間後の大動脈は、正常径と比較して有意に拡張し、拡張領域の血管壁ではHemeBの低下、HIF1 α の発現、ヒトAAAにおける特徴的な病理像（炎症細胞の浸潤、線維成分の破壊、血管平滑筋の減少）が観察された。以上のヒト病理組織とモデル動物から得られた結果を総合すると、栄養血管の狭窄による血管壁の循環不全がAAA形成の一因となる可能性が考えられる。しかしながら、これまでのAAAの発症機序に関する研究からは、アンジオテンシンIIやタバコに含まれるニコチンが、昇圧、単球浸潤・活性化の促進、活性酸素の産生促進などの作用を介してAAA形成を促進することが報告されている¹¹⁾¹²⁾。我々が見出した経路は、様々な因子が複合的関与に関与するAAAの発症・進展過程の一つであると考えられ、今後は血管壁の循環不全とその他の因子間の相互関係を明らかにしたい。

4. 腹部大動脈瘤壁に出現する脂肪細胞がAAA破裂に関与する可能性

上記の発見に加え、我々は、MALDI-MSIを用いたヒトAAA組織の観察で、中性脂肪（TG）がAAA壁の外膜のみに異常検出されることを見出した。この原因を明らかにするために、ヒトAAA組織の病理解析を行った結果、TGが検出される領域に、多数の脂肪細胞が観察

図3 血管壁循環不全誘導モデルの作出法

動脈と静脈を単離する(a)。動脈内にカテーテルを挿入し(b)、血管を縫合した後(c)、カテーテルの上から血管を縛る(d)。これにより、血管壁の栄養血管網が遮断され、血管壁に循環不全が誘導される。この処置から4週間後にAAAが形成される（正常径の血管(e)、形成されたAAA(f)）。

された。通常の腹部大動脈の周囲には血管周囲脂肪組織が存在するものの、正常血管壁内に脂肪細胞が出現することは稀である。我々が観察した AAA 患者の正常径血管の血管壁においても脂肪細胞はほとんど観察されず、瘤が形成された部位のみで脂肪細胞が観察されるため、AAA 壁外膜での TG 検出は、脂肪細胞の異常出現を反映したものであると結論づけた¹³⁾。AAA 壁における脂肪細胞の異常出現の病理学的な意味づけを明らかにするために、血管壁循環不全誘導モデルに TG であるトリオレインを継続的に投与した結果、モデルに形成された AAA の破裂率が 3.7 倍有意に増加した¹⁴⁾。形成された血管壁の脂肪細胞を測定した結果、非破裂群と比較して、破裂群の血管壁の脂肪細胞数は有意に増加し、脂肪細胞サイズも増加傾向であった。興味深いことに内臓脂肪重量やそれを構成する脂肪細胞のサイズは、両群で差はなく、偽手術群ではトリオレイン投与による血管壁脂肪細胞の出現は観察されなかったことから、トリオレイン投与は、循環不全を誘導した血管壁に限定して脂肪細胞の出現を誘導することが分かった。また、異常出現した脂肪細胞の周囲では、MCP1、マクロファージ、繊維成分を破壊するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 2、MMP9 の量が増加し、膠原線維の面積が低下していることが分かった。これらの結果から、我々は、以下の過程で血管壁に出現した脂肪細胞が AAA の破裂に関与する可能性があるとして推測している (図 4)¹⁵⁻¹⁷⁾。①血管壁の循環不全 (虚血状態) が脂肪細胞の出現を誘導、②脂肪細胞が成長する過程で MCP1 を始めとしたサイトカインを放出、③脂肪細胞周囲にマクロファージが誘導される、④マクロファージもしくは脂肪細胞自身から放出される MMP が脂肪細胞周囲の膠原線維を破壊、⑤膠原線維が占めていた領域が脂肪細胞に置換される、⑥脂肪細胞周囲の血管強度が低下し、その領域の破裂リスクが増

加する。実際に、AAA 破裂部位の同定に成功した個体の病理解析では、血管が破裂した領域に沿うように脂肪細胞が存在していることが観察された¹⁵⁾。また、ごく最近、Doderer *et al.* は、ヒト膝窩動脈瘤 (瘤が破裂しにくい) とヒト AAA (瘤が破裂しやすい) の血管壁を比較し、AAA 壁においてのみ、脂肪細胞が観察されたことを報告している¹⁸⁾。Gabel *et al.* は、ヒト AAA の最終段階において脂肪細胞化の兆候があることを報告した¹⁹⁾。彼らの論文では、脂肪細胞出現を「overlooked process in AAA disease」と表現しており、AAA 壁の脂肪細胞が、AAA 進展機構を明らかにするための興味深い研究標的になる可能性があると考えられる。これまで AAA 研究に使用されてきた動物モデルには、血管壁に脂肪細胞が異常出現するものは存在しない。我々が作出したモデルは、AAA 壁の脂肪細胞の異常出現を伴う破裂をきたす唯一のモデルであり、脂肪細胞が関与する経路における AAA 研究に貢献できると考えられるが、作出難易度や研究コストの面での課題を抱えており、今後はこれらを解決したい。

5. AAA の予防・治療に対する機能性脂質 (EPA 高含有魚油) の可能性

いまだ確立されていない AAA の予防・治療法確立のための基礎的知見を得るために、この大動脈壁循環不全誘導モデルに、エイコサペンタエン酸 (EPA) を豊富に含む魚油を投与したところ、瘤径²⁰⁾や破裂率¹⁴⁾が有意に低下することを認めた。破裂が抑制された魚油投与群では、血管壁の脂肪細胞の数、大きさがともに減少しており、脂肪細胞周囲の膠原線維の破壊が抑制されていた。EPA には抗炎症作用と TG 合成抑制能があることが報告されており、EPA 高含有魚油は、この両方の経路を介して AAA の破裂を抑制した可能性が考えられる。他

図 4 脂肪細胞が関与し、AAA 破裂にいたる機序の仮説

何らかの原因により、栄養血管が閉塞し、血管壁の循環不全が生じる。長期間の血管壁循環不全は血管壁に脂肪細胞が異常出現する原因となる。生じた脂肪細胞が MCP-1 などを放出することにより、脂肪細胞周囲にマクロファージが誘導される。誘導されたマクロファージや脂肪細胞自身が放出する MMP によって、脂肪細胞周囲の膠原線維が破壊され、膠原線維があった領域が脂肪細胞に置換される。脂肪細胞周囲の血管強度は低下するため、脂肪細胞の増加につれて破裂リスクが高まる。AAA 壁では、脂肪細胞の領域以外でも免疫細胞の浸潤や炎症が観察される、より複雑な病理像として観察される。ここでは、脂肪細胞の関与する経路に焦点を当てて、単純化した。

のAAA動物モデルを用いた研究においても、EPA エチルエステルもしくは魚油は、AAA 形成に対して抑制的に働くことがすでに示されており²¹⁻²⁴⁾、少なくとも動物に形成されるAAAの進展・破裂は魚油投与によって抑制可能であると考えられる。現在、我々はMALDI-MSIを用いて、AAA壁におけるEPAの動態を可視化して観察しており、この観察から、EPAの作用する細胞や作用機序が明らかになるものと期待している。Aikawa *et al.* は、ヒトAAA患者の血清解析により、血清EPAレベルとAAA瘤径が逆相関することを報告した²⁵⁾。ヒトAAA患者に対する魚油、もしくはEPAの効果に関する知見は非常に少ないため、ヒトAAAに関する知見のさらなる集積が期待される²⁶⁾。また、ヒトや動物から得られた結果は、食生活がAAA進展・破裂に大きな影響を与える可能性があることを示唆するものであるが、AAA患者の食生活の情報は少なく、基礎的知見が必要とされている段階にある。我々のモデル動物を用いた実験の結果は、高脂肪食がAAAの破裂リスクを上げることを示した²⁷⁾一方で、同程度のカロリーを高スクロース食で摂取した場合は、コントロール群と比較して有意な差は観察されなかった²⁸⁾。これらの実験結果は、AAA患者の食生活設計の上で有用な知見となりうる可能性がある。我々は、栄養学的な基礎知見を得るとともに、AAA患者を対象にした食事調査を行うことを計画している。

利 益 相 反

以下の申告すべきCOI状態がある。

財満信宏：共同研究費（日本水産株式会社）。

本稿を終えるにあたり、日本栄養・食糧学会奨励賞を授与いただきましたことに対し、選考委員の先生方および関係する先生方に厚く御礼申し上げます。本研究は、現在私が所属している近畿大学農学部応用生命化学科応用細胞生物学研究室と前職の浜松医科大学分子イメージング先端研究センター分子解剖学研究部門で行われたものです。本研究を行うに際し、ご指導ご鞭撻をいただきました近畿大学森山達哉教授、浜松医科大学瀬藤光利教授と機能性脂質研究の基礎をご指導いただきました京都大学の平田孝教授（現四条畷学園大学）、菅原達也教授に心より感謝申し上げます。また、浜松医科大学の海野直樹先生、田中宏樹先生、佐々木健先生との共同研究なくしては、本研究は成立いたしませんでした。心より感謝申し上げます。加えて、近畿大学での研究の基盤を作ってくれた毛利洋平君やそれを発展させてくれた久後裕菜さんをはじめとした学生の方々の力がなければ成しえない成果であり、深謝いたします。本研究の動物実験やヒト試料を用いた解析は、近畿大学の動物実験委員会ならびに生命倫理委員会の承認を得たうえで、ガイドラインに沿って行いました。

文 献

- 1) Zaima N, Sasaki T, Tanaka H, Cheng XW, Onoue K, Hayasaka T, Goto-Inoue N, Enomoto H, Unno N, Kuzuya M, Setou M (2011) Imaging mass spectrometry-based histopathologic examination of atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* **217**: 427-32.
- 2) Zaima N, Goto-Inoue N, Moriyama T (2014) Matrix-assisted laser desorption/ionization imaging mass spectrometry: new technology for vascular pathology. *J Vasc Res* **51**: 144-8.
- 3) Zaima N, Kinoshita S, Hieda N, Kugo H, Narisawa K, Yamamoto A, Yanagimoto K, Moriyama T (2016) Effect of dietary fish oil on mouse testosterone level and the distribution of eicosapentaenoic acid-containing phosphatidylcholine in testicular interstitium. *Biochem Biophys Rep* **7**: 259-65.
- 4) Yoshimura Y, Goto-Inoue N, Moriyama T, Zaima N (2016) Significant advancement of mass spectrometry imaging for food chemistry. *Food Chem* **210**: 200-11.
- 5) Zaima N, Hayasaka T, Goto-Inoue N, Setou M (2010) Matrix-assisted laser desorption/ionization imaging mass spectrometry. *Int J Mol Sci* **11**: 5040-55.
- 6) Hirano K, Ikeda Y, Zaima N, Sakata Y, Matsumiya G (2008) Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. *N Engl J Med* **359**: 2396-8.
- 7) Ikeda Y, Zaima N, Hirano K, Mano M, Kobayashi K, Yamada S, Yamaguchi S, Suzuki A, Kanzaki H, Hama-saki T, Kotani J, Kato S, Nagasaka H, Setou M, Ishibashi-Ueda H (2014) Coronary triglyceride deposition in contemporary advanced diabetics. *Pathol Int* **64**: 325-35.
- 8) Powell JT, Greenhalgh RM (2003) Clinical practice. Small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* **348**: 1895-901.
- 9) Tanaka H, Zaima N, Sasaki T, Hayasaka T, Goto-Inoue N, Onoue K, Ikegami K, Morita Y, Yamamoto N, Mano Y, Sano M, Saito T, Sato K, Konno H, Setou M, Unno N (2013) Adventitial vasa vasorum arteriosclerosis in abdominal aortic aneurysm. *PLoS One* **8**: e57398.
- 10) Tanaka H, Zaima N, Sasaki T, Sano M, Yamamoto N, Saito T, Inuzuka K, Hayasaka T, Goto-Inoue N, Sugiura Y, Sato K, Kugo H, Moriyama T, Konno H, Setou M, Unno N (2015) Hypoperfusion of the adventitial vasa vasorum develops an abdominal aortic aneurysm. *PLoS One* **10**: e0134386.
- 11) Daugherty A, Manning MW, Cassis LA (2000) Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice. *J Clin Invest* **105**: 1605-12.
- 12) Wang S, Zhang C, Zhang M, Liang B, Zhu H, Lee J, Viollet B, Xia L, Zhang Y, Zou MH (2012) Activation of AMP-activated protein kinase $\alpha 2$ by nicotine instigates formation of abdominal aortic aneurysms in mice *in vivo*. *Nat Med* **18**: 902-10.
- 13) Tanaka H, Zaima N, Sasaki T, Yamamoto N, Inuzuka K, Sano M, Saito T, Hayasaka T, Goto-Inoue N, Sato K, Kugo H, Moriyama T, Konno H, Setou M, Unno N

- (2015) Imaging mass spectrometry reveals a unique distribution of triglycerides in the abdominal aortic aneurysmal wall. *J Vasc Res* **52**: 127–35.
- 14) Kugo H, Zaima N, Tanaka H, Mouri Y, Yanagimoto K, Hayamizu K, Hashimoto K, Sasaki T, Sano M, Yata T, Urano T, Setou M, Unno N, Moriyama T (2016) Adipocyte in vascular wall can induce the rupture of abdominal aortic aneurysm. *Sci Rep* **6**: 31268.
- 15) Kugo H, Zaima N, Tanaka H, Hashimoto K, Miyamoto C, Sawaragi A, Urano T, Unno N, Moriyama T (2017) Pathological analysis of the ruptured vascular wall of hypoperfusion-induced abdominal aortic aneurysm animal model. *J Oleo Sci* **66**: 499–506.
- 16) Kugo H, Moriyama T, Zaima N (2018) Adipocytes and abdominal aortic aneurysm: Putative potential role of adipocytes in the process of AAA development. *Curr Drug Targets* **19**: 1228–32.
- 17) Kugo H, Tanaka H, Moriyama T, Zaima N (2018) Pathological Implication of Adipocytes in AAA Development and the Rupture. *Ann Vasc Dis* **11**: 159–68.
- 18) Doderer SA, Gabel G, Kokje VBC, Northoff BH, Holdt LM, Hamming JF, Lindeman JHN (2018) Adventitial adipogenic degeneration is an unidentified contributor to aortic wall weakening in the abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* **67**: 1891–900 e4.
- 19) Gabel G, Northoff BH, Weinzierl I, Ludwig S, Hinterseher I, Wilfert W, Teupser D, Doderer SA, Bergert H, Schonleben F, Lindeman JHN, Holdt LM (2017) Molecular fingerprint for terminal abdominal aortic aneurysm disease. *J Am Heart Assoc* **6**: e006798.
- 20) Kugo H, Zaima N, Mouri Y, Tanaka H, Yanagimoto K, Urano T, Unno N, Moriyama T (2016) The preventive effect of fish oil on abdominal aortic aneurysm development. *Biosci Biotechnol Biochem* **80**: 1186–91.
- 21) Kugo H, Zaima N, Onozato M, Miyamoto C, Hashimoto K, Yanagimoto K, Moriyama T (2017) Suppressive effects of dietary EPA-rich fish oil on the degradation of elastin fibers in the aortic wall in nicotine-administered mice. *Food Funct* **8**: 2829–35.
- 22) Wang JH, Eguchi K, Matsumoto S, Fujiu K, Komuro I, Nagai R, Manabe I (2014) The omega-3 polyunsaturated fatty acid, eicosapentaenoic acid, attenuates abdominal aortic aneurysm development via suppression of tissue remodeling. *PLoS One* **9**: e96286.
- 23) Yoshihara T, Shimada K, Fukao K, Sai E, Sato-Okabayashi Y, Matsumori R, Shiozawa T, Alshahi H, Miyazaki T, Tada N, Daida H (2015) Omega 3 Polyunsaturated fatty acids suppress the development of aortic aneurysms through the inhibition of macrophage-mediated inflammation. *Circ J* **79**: 1470–8.
- 24) Kamata R, Bumdelger B, Kokubo H, Fujii M, Yoshimura K, Ishida T, Ishida M, Yoshizumi M (2016) EPA prevents the development of abdominal aortic aneurysms through Gpr-120/Ffar-4. *PLoS One* **11**: e0165132.
- 25) Aikawa T, Miyazaki T, Shimada K, Sugita Y, Shimizu M, Ouchi S, Kadoguchi T, Yokoyama Y, Shiozawa T, Hiki M, Takahashi S, Al Shahi H, Dohi S, Amano A, Daida H (2017) Low serum levels of EPA are associated with the size and growth rate of abdominal aortic aneurysm. *J Atheroscler Thromb* **24**: 912–20.
- 26) Zaima N (2017) The effect of n-3 PUFA on the development of abdominal aortic aneurysm. *J Atheroscler Thromb* **24**: 908–9.
- 27) Hashimoto K, Kugo H, Tanaka H, Iwamoto K, Miyamoto C, Urano T, Unno N, Hayamizu K, Zaima N, Moriyama T (2018) The effect of a high-fat diet on the development of abdominal aortic aneurysm in a vascular hypoperfusion-induced animal model. *J Vasc Res* **55**: 63–74.
- 28) Miyamoto C, Kugo H, Hashimoto K, Sawaragi A, Zaima N, Moriyama T (2018) Effect of a high-sucrose diet on abdominal aortic aneurysm development in a hypoperfusion-induced animal model. *J Oleo Sci* **67**: 589–97.

J Jpn Soc Nutr Food Sci 71: 275–281 (2018)

Review

Studies on Biological Functions of Lipids

(JSNFS Young Investigator Award (2018))

Nobuhiro Zaima^{*,1,2}

(Received June 27, 2018; Accepted August 23, 2018)

Summary: Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a vascular disease characterized by gradual dilation of the abdominal aorta. It has been reported that AAA diameter is positively correlated with the risk of AAA rupture. However, the mechanisms of AAA onset and development are not fully understood. In addition, no current drug therapy can prevent the onset of aneurysm development or rupture. Recently, a number of different studies, including research emanating from our research group, have demonstrated that administration of fish oil can prevent the development and rupture of AAA. We have also previously found that stenosis of the vasa vasorum can cause onset of AAA and that abnormal appearance of adipocytes in the AAA wall can induce AAA rupture. In this review, we summarize the method of matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometry imaging utilized in our study and then discuss the potential mechanism leading to the rupture of AAA and methods for its prevention and treatment.

Key words: MALDI-MSI, mass spectrometry imaging, abdominal aortic aneurysm, eicosapentaenoic acid, fish oil

* Corresponding author (E-mail: zaima@nara.kindai.ac.jp)

¹ Faculty of Agriculture, Kindai University, 3327-204 Naka-machi, Nara, Nara 631-8505, Japan

² Agricultural Technology and Innovation Research Institute, Kindai University, 3327-204 Naka-machi, Nara, Nara 631-8505, Japan