

## 大動脈瘤形成に関与するシグナル伝達経路を解明 ～大動脈瘤治療の新たな標的分子として期待～

### 研究成果のポイント

1. 大動脈瘤の内科的治療法は未だ確立されておらず、大動脈瘤破裂時の死亡率は非常に高いため、治療法開発への足掛かりとなる分子を特定することが急務となっていました。
2. 大動脈壁内の細胞骨格\*<sup>1</sup>を調節する因子が大動脈瘤形成に関与する事を明らかにしました。
3. 大動脈瘤の治療標的分子として、細胞骨格を制御するシグナル伝達経路に焦点をあてた新たな治療法の開発が期待されます。

国立大学法人筑波大学(以下、筑波大学という)生命領域学際研究センター、柳沢裕美教授と山城義人助教は、上行大動脈瘤マウスモデルを作製し、タンパク質の発現を網羅的に調べるプロテオミクス解析と生化学的・組織学的手法を組み合わせ、大動脈瘤の形成に関与するシグナル伝達経路を特定することに成功しました。この発見は、大動脈瘤疾患の新たな治療法開発へと繋がる知見を提供するものです。

本研究の成果は米国の科学誌 *Science Signaling* 誌に、米国東部標準時間 2015 年 10 月 20 日 14 時(日本時間 21 日午前 3 時)付けで先行公開されました。

- \* 本研究は筑波大学生命領域学際研究センターと米国・テキサス大学サウスウェスタン医学センターで執り行われたものです。
- \* 本研究は、柳沢裕美教授への米国国立衛生研究所・米国心臓財団の支援、山城義人助教への科研費助成を得て実施されました。

### 研究の背景

大動脈は心臓から拍出された血液を全身に運ぶ大元となる動脈です。大動脈瘤は大動脈壁が拡張する疾患であり、瘤が破裂した際の死亡率は非常に高いものです。大動脈瘤の発生・拡大、破裂を未然に防ぐ内科的治療法を確立するためには、その分子メカニズムを明らかにする事が急務であると考えられています(図1)。細胞外マトリックス\*<sup>2</sup>蛋白であるフィブリン4は、大動脈壁に多く発現しており、弾性線維\*<sup>3</sup>形成に深く関与しています。本研究グループはこれまでに、マウスの血管平滑筋細胞におけるフィブリン4の欠損が、上行大動脈瘤を引き起こすことを報告しました(Huang et al. *Circ. Res.* 2010)。また、病変部では動脈壁の肥厚、弾性線維の崩壊、血管平滑筋細胞の増殖、レニン-アンギオテンシン系\*<sup>4</sup>のシグナルが局所的に増加していることを明らかにしました(Huang et al. *Sci. Transl. Med.* 2013)。さらに、大動脈瘤の発生はアンギオテンシン1型受容体拮抗薬であるロサルタンやアンギオテンシン変換酵素阻害剤カプトプリルの投与によって完全に抑制される事を見出しましたが、大動脈瘤初期病変を誘導する分子機序の詳細は未だ明らかにされていませんでした。

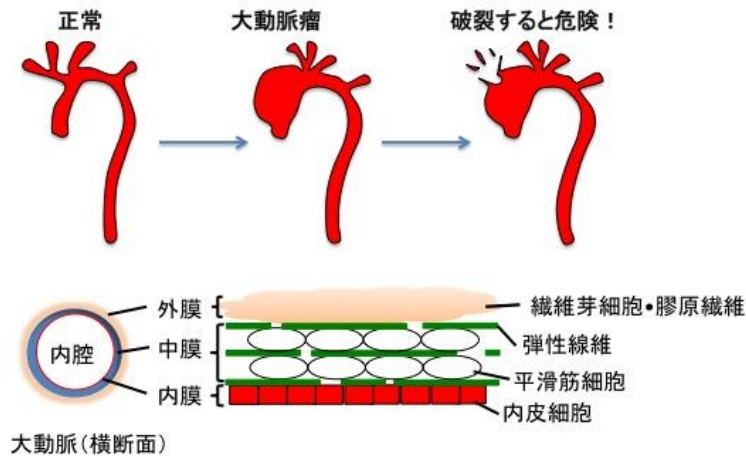


図1 大動脈瘤の発生・破裂(上)と血管壁の構造(下)

### 研究内容と成果

本研究グループは、大動脈瘤の形成・拡大に関与する分子を特定する目的で、上行大動脈の病変形成前（生後1日目）から完成期（生後30日目）までの上行大動脈サンプルを収集し、蛋白質の発現解析を行い、野生型と比較しました。その結果、アクチン\*<sup>5</sup>繊維の脱重合を促進するコフィリンとその脱リン酸化酵素スリングショット1が、大動脈瘤の発達に伴って顕著に活性化しており、アクチン繊維の断裂が認められました。また、初期病変部では弾性線維と血管平滑筋細胞の結合が破綻し、血圧は正常であるにも関わらず、血管壁において機械刺激応答が亢進している事を見出しました。さらに、以前に報告したロサルタン投与による大動脈瘤の抑制効果は、今回特定したシグナル伝達経路(スリングショット1-コフィリン)の活性化抑制に繋がっていることを見出しました。また、PI3キナーゼ\*<sup>6</sup>阻害剤によりスリングショット1-コフィリン経路を抑制すると、大動脈瘤の発達が抑制されることも明らかにしました。

本研究の成果は大動脈瘤の新しい治療標的分子を世界に先駆けて特定したものであり、新しい治療法の開発や創薬ターゲットとなる事が今後期待されます。

### 今後の展開

本研究により、大動脈瘤の形成・拡大に関与するシグナル伝達経路が特定されました。今後、臨床的応用にあたり、これらの分子の阻害剤の開発や、血管壁を維持するために重要な弾性線維形成との関わり、血管平滑筋細胞と内皮細胞の相互作用にどのようにこれらの分子が関与するのかを明らかにし、血管壁を維持する機構の理解を深めていくことが重要となります。

参考図

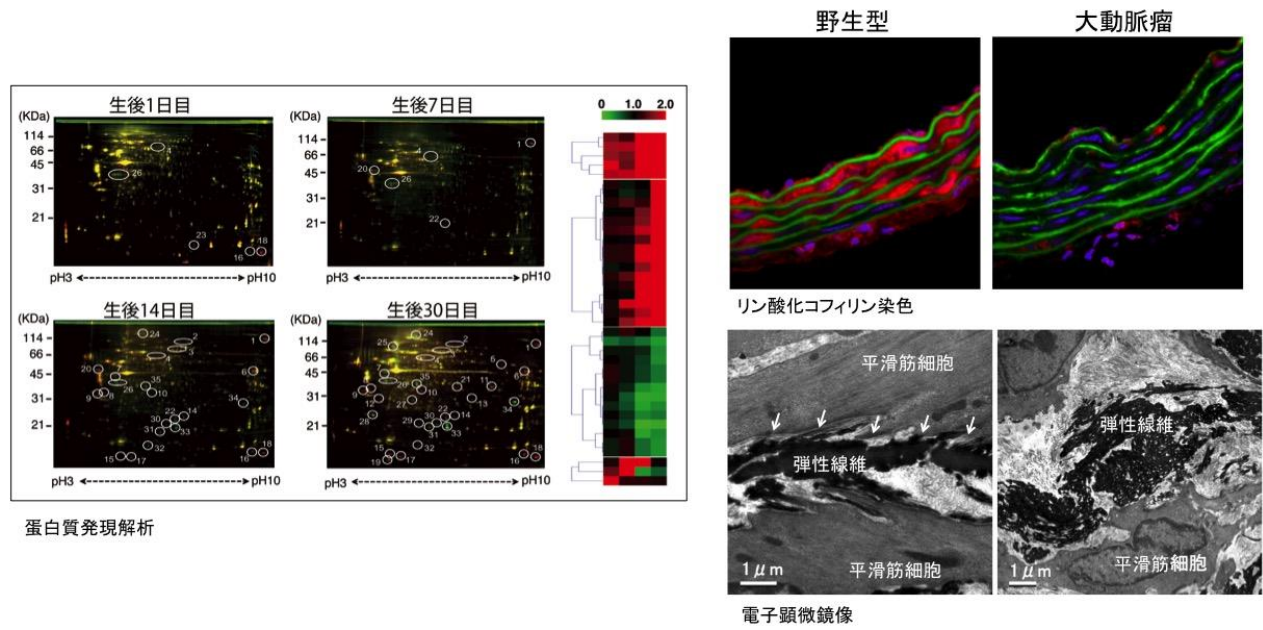


図2 生後 1 日目(病変形成前)から生後 30 日目(病変完成期)における上行大動脈の2次元電気泳動法による蛋白質発現解析(左図)。野生型と病変部で発現量に差がある35のタンパク質スポットを検出し(図中の白○)、その中のひとつでコフィリンを同定した。また、病変部血管壁においてコフィリンが活性化(脱リン酸化)している事を明らかにした(右図上、赤:リン酸化コフィリン、緑:弾性線維、青:核染色)。さらに、弾性線維と血管平滑筋細胞の繋がりが(右図下の白い矢印)が、病変部では破綻していることを明らかにした。

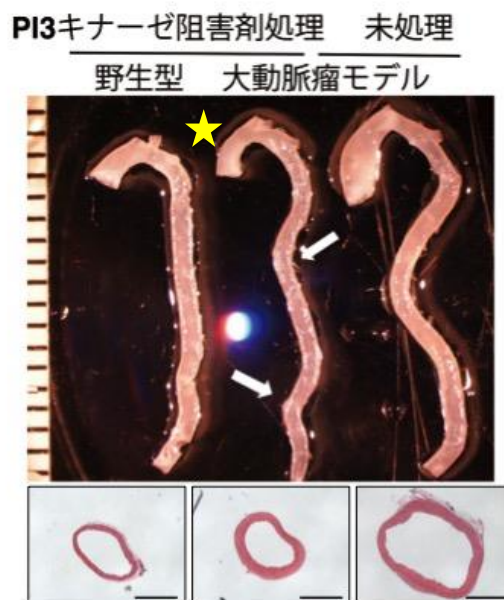


図3 生後 7 日目の大動脈瘤モデルマウスに対して PI3 キナーゼ阻害剤を生後 30 日目まで投与しリングショット1-コフィリン経路の活性化を抑えると大動脈瘤が抑制された(上図☆印)。未処理(上図、右の大動脈)と比べて大動脈の蛇行も軽減された(白矢印)。上行大動脈の横断面(内径)を比較すると、野生型(下図の左)と差がなかった(下図の中央)。

## 用語解説

### \* 1 細胞骨格

細胞の形を維持したり細胞の運動に必要な細胞内繊維状構造。

### \* 2 細胞外マトリックス

細胞の周りや細胞と細胞の間に存在する蛋白質の複合体。細胞外を充填する物質であると同時に細胞接着や細胞増殖、分化誘導などの役割も担う。

### \* 3 弾性線維

動物の結合組織に含まれ、弾力に富み、肺や靭帯、動脈の血管壁において組織の伸縮に関与する。

### \* 4 レニン-アンジオテンシン系

血圧や循環血液量を調節するホルモン系。

### \* 5 アクチン

細胞骨格を作る球状の蛋白質。重合してアクチン繊維を作る。

### \* 6 PI3キナーゼ

イノシトールリン脂質の3位をリン酸化する酵素。PI3-キナーゼの活性化により細胞の増殖・分化・代謝・細胞骨格のリモデリングなどを引き起こす。

## 参考文献

J. Huang, E. C. Davis, S. L. Chapman, L. Y. Budatha, M., Marmorstein, R. A. Word and H. Yanagisawa: Fibulin-4 deficiency results in ascending aortic aneurysms: a potential link between abnormal smooth muscle cell phenotype and aneurysm progression. *Circ Res.* 106(3):583-592 (2010).

J. Huang, Y. Yamashiro\*, C. L. Papke\*, Y. Ikeda\*, Y. Lin, M. Patel, T. Inagami, V. P. Le, J. E. Wagenseil and H. Yanagisawa: Angiotensin converting enzyme-induced activation of local angiotensin signaling is required for ascending aortic aneurysms in fibulin-4 deficient mice. *Science Transl. Med.* 5, 183ra58 (2013).

## 掲載論文

【題名】 Abnormal mechanosensing and cofilin activation promotes the progression of ascending aortic aneurysms in mice

(和訳)異常な機械刺激応答とコフィリンの活性化はマウス上行大動脈瘤の形成・拡大を促進する

【著者名】 Yoshito Yamashiro(山城義人)<sup>1,6</sup>, Christina L. Papke<sup>1</sup>, Jungsil Kim<sup>2</sup>, Lea-Jeanne Ringuette<sup>3</sup>, Qing-Jun Zhang<sup>4</sup>, Zhi-Ping Liu<sup>4</sup>, Hamid Mirzaei<sup>5</sup>, Jessica E. Wagenseil<sup>2</sup>, Elaine C. Davis<sup>3</sup>, and Hiromi Yanagisawa(柳沢裕美)<sup>1,6</sup>

1. Department of Molecular Biology, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas.

2. Department of Mechanical Engineering and Materials Science, Washington University, St. Louis.

3. Department of Anatomy and Cell Biology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.

4. Department of Internal Medicine, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas.

5. Department of Biochemistry and Proteomics Core Unit, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas.

6. Life Science Center of Tsukuba Advanced Research Alliance, University of Tsukuba, Japan.

【掲載誌】 Science Signaling(2015年10月20日 先行公開)

問合わせ先

柳沢 裕美 (やなぎさわ ひろみ)

筑波大学 生命領域学際研究センター 教授

URL: <http://saggymouse.tara.tsukuba.ac.jp/>