

大動脈瘤形成に関与するメカトランスダクション機構を解明 ～新しい治療標的分子の特定～

研究成果のポイント

1. 血管平滑筋細胞において、マトリセルラータンパク質^{*1}のトロンボスポンジン 1 (Thbs1) がメカニカルストレスによって発現誘導されるシグナル伝達経路(メカトランスダクション^{*2} 機構)の重要因子であることを明らかにしました。
2. Thbs1 がマウス上行大動脈瘤や胸部大動脈瘤患者の血管壁で発現亢進していることを示しました。
3. Thbs1 の抑制が大動脈瘤発症の抑止に効果的であることを明らかにしました。
4. 大動脈瘤の治療標的分子として、Thbs1 を介したメカトランスダクション機構に焦点をあてた新たな治療法の開発が期待されます。

筑波大学生存ダイナミクス研究センター(TARA)の柳沢裕美教授、山城義人助教、医学医療系心臓血管外科学・平松祐司教授、関西医科大学薬理学講座・中邨智之教授らの研究グループは、マトリセルラータンパク質トロンボスポンジン 1 (Thbs1)の抑制が大動脈瘤発症の抑止に効果的であることを明らかにしました。

研究グループはまず、上行大動脈瘤マウスモデルを用いて、大動脈瘤発症の初期に Thbs1 が発現亢進していることを見出しました。血管平滑筋細胞において、周期的な伸展刺激やアンジオテンシン II によって Thbs1 の発現が誘導されること、またこの発現誘導はメカニカルストレス応答転写因子 Early growth response 1(Egr1)を介していることを明らかにしました。さらに、Thbs1 の抑制が大動脈瘤発症の抑止に効果的であること、Thbs1 が胸部大動脈瘤患者の血管壁においても発現上昇していることを明らかにしました。この発見は、血管壁のメカニカルストレスに応答するシグナル伝達経路を特定した点で画期的であり、大動脈瘤発症の新たな分子メカニズムと、Thbs1 を標的とした新しい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、2018 年 8 月 9 日付 *Circulation Research* 誌 Online 版で先行公開されました。

* 本研究は、筑波大学、関西医科大学、米国ワシントン大学、カナダマクギル大学との国際共同研究によって行われたもので、柳沢裕美教授への科研費助成(課題番号 17H04289)、山城義人助教への科研費助成(課題番号 15K20898)、などの支援によって実施されました。

研究の背景

大動脈瘤とは？

大動脈瘤は血管壁が異常に拡張し、破裂、死に至る疾患です。一般に兆候(症状)がなく、瘤は画像診断などで偶然に発見されるため、発見が遅れることが治療を困難としています。また、現在の大動脈瘤治療は人工血管置換やステントグラフト挿入*3といった外科手術を基本としているため、体力的な負担や、いつ破裂するかわからない瘤を抱えて生活する心的負担が問題となっています(右図)。

大動脈瘤に対するお薬は？

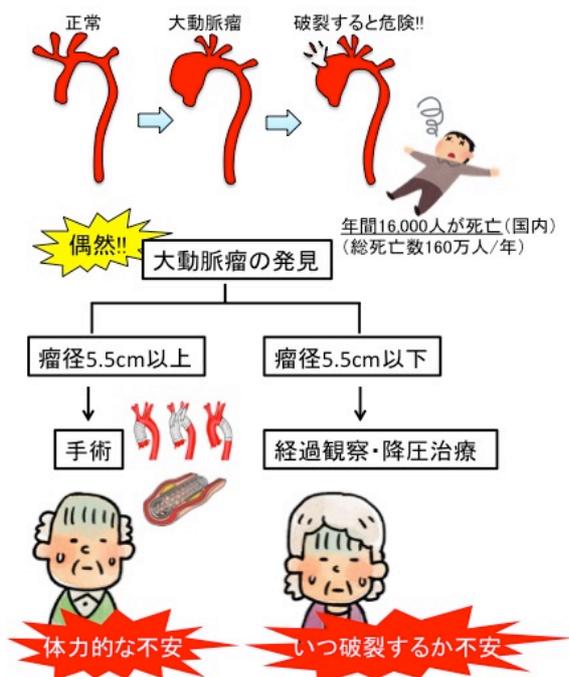
現在、大動脈瘤の薬物治療には有効な手立てがない状況です。そのため、大動脈瘤の分子メカニズムを明らかにし、治療標的になりうる分子を特定する事が最重要課題であると考えられています。

大動脈瘤発症を誘導する因子とは？

血管壁は絶えずメカニカルストレス(血圧や血流による血行力学的応力)に晒されており、その制御機構の破綻が大動脈瘤などの血管病態を引き起こすのではないかと提唱され始めています。細胞外マトリクスタンパク質*1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*4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[1]。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-アンジオテンシン系のシグナルが局所的に増加していることを見出しました[2]。さらに病変部では、弾性線維と血管平滑筋細胞の結合が破綻し、メカニカルストレスの異常と細胞骨格のリモデリングが大動脈瘤の形成に重要な働きをしていることを報告しましたが[3]、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。

研究内容と成果

本研究グループは、マトリセルラータンパク質Thbs1の大動脈瘤形成への関与を明らかにしました。はじめに、生後30日目の大動脈瘤血管壁をThbs1抗体で免疫染色し、その局在を精査しました。正常(野生型)の大動脈ではThbs1の発現はほとんど認められないのに対し、大動脈瘤では血管内皮細胞と血管平滑筋細胞にThbs1が高発現していました(参考図;左)。また、血管平滑筋細胞に対する周期的伸展刺激やアンジオテンシンIIが、メカニカルストレス応答転写因子Egr1を介してThbs1の発現を誘導していること、フィブリン4の欠損によってメカニカルストレスに対する反応が鋭敏になることを見出しました。さらに、Thbs1を遺伝的に欠損させると、病変部で見られた弾性線維と血管平滑筋細胞の結合障害が改善し、細胞骨格調整因子コフィリンの不活性化を伴って大動脈瘤の形成が抑制されることを見出しました(参考図;右DKO)。マウスを用いた解析と同じように、胸部大動脈瘤患者の血管壁ではThbs1が高発現していることから、Thbs1の抑制が大動脈瘤の治療に有効である可能性が示されました。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ことが今後期待されます。



今後の展開

臨床的応用にあたり、大動脈瘤形成を促進する Thbs1 に対する阻害剤の開発や、Thbs1 の新たな受容体探索、血管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 Thbs1 が関与するのかなどを明らかにし、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（マウスを用いた解析）

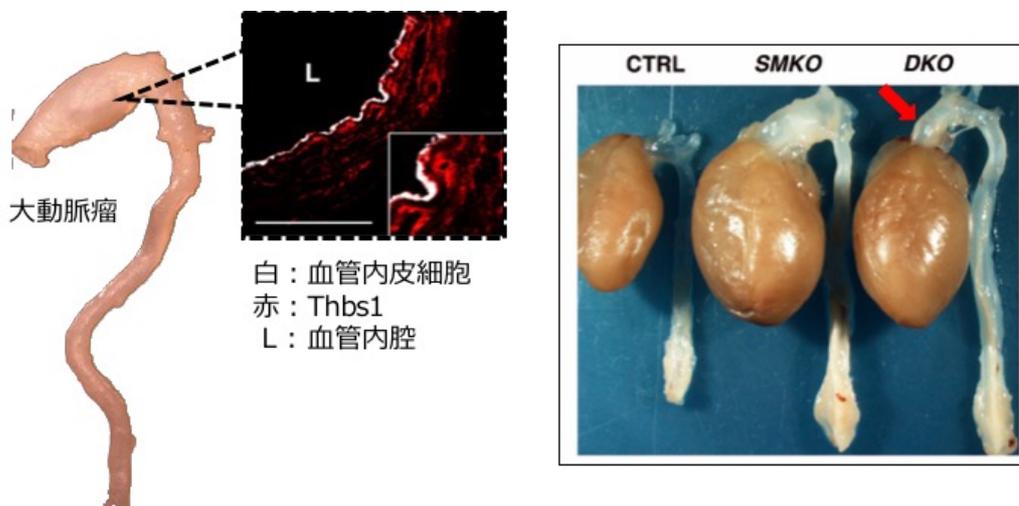


図:大動脈瘤血管壁でのThbs1の発現（左）とThbs1抑制による大動脈瘤発症の抑止（右;赤矢印）

用語解説

*1 マトリセラータンパク質(細胞外マトリクスタンパク質)

細胞の周りや細胞と細胞の間に存在する細胞外マトリクス的一种で、それ自身はマトリクスの構造を担っていないタンパク質。細胞とマトリクス間の相互作用を仲介し、細胞間シグナル伝達やマトリクス形成調節などを担う。

*2 メカトランスダクション

細胞は力刺激を感知し、細胞内シグナルへと変換する事(メカトランスダクション)で細胞の増殖、分化、運動を制御する。

*3 スtentグラフト挿入

人工血管にstentといわれる自己拡張型の金属を取り付けたものを大腿動脈から挿入し大動脈瘤の内側で固定させる手技。

*4 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。

参考文献

- [1] J. Huang, EC. Davis, SL. Chapman, LY. M. Budatha, M. Marmorstein, RA. 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).
- [2] J. Huang, Y. Yamashiro, CL. Papke, Y. Ikeda, Y. Lin, M. Patel, T. Inagami, VP. Le, JE. Wagenseil and H. Yanagisawa: Angiotensin converting enzyme-induced activation of local angiotensin signaling is required for ascending aortic aneurysms in fibulin-4 deficient mice. *Sci. Transl. Med.* 5, 183ra58 (2013).

- [3] Y. Yamashiro, CL. Papke, J. Kim, L.J. Ringuette, QJ. Zhang, ZP. Liu, H. Mirzaei, JE. Wagenseil, EC. Davis, and H. Yanagisawa: Abnormal mechanosensing and cofilin activation promotes the progression of ascending aortic aneurysms in mice. *Sci. Signal.* 8.399:ra105, (2015).

掲載論文

【題名】 Role of thrombospondin-1 in mechanotransduction and development of thoracic aortic aneurysm in mouse and humans.

(マウスとヒトのトロンボスポンジン 1 のメカニカルストレス応答と上行大動脈瘤発症における役割)

【著者】 Yoshito Yamashiro, Ph.D.¹, Bui Quoc Thang, M.D.^{2*}, Seung Jae Shin^{1,3*}, Caroline Antunes Lino^{4*}, Tomoyuki Nakamura, M.D., Ph.D.⁵, Jungsil Kim, Ph.D.⁶, Kaori Sugiyama^{1,7}, Chiho Tokunaga, M.D., Ph.D.², Hiroaki Sakamoto, M.D., Ph.D.², Motoo Osaka, M.D., Ph.D.², Elaine C. Davis, Ph.D.⁸, Jessica E. Wagenseil, D.Sc.⁶, Yuji Hiramatsu, M.D., Ph.D.² and Hiromi Yanagisawa, M.D., Ph.D.^{1,9†}

¹Life Science Center for Survival Dynamics, Tsukuba Advanced Research Alliance, University of Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan.

²Department of Cardiovascular Surgery, University of Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan.

³Graduate School of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba, Ibaraki, 305-8577, Japan.

⁴Department of Anatomy, University of Sao Paulo, Institute of Biomedical Sciences, Sao Paulo, SP 05508-900, Brazil.

⁵Department of Pharmacology, Kansai Medical University, Osaka 573-1010, Japan.

⁶Department of Mechanical Engineering and Materials Science, Washington University, St. Louis, MO 63130, USA.

⁷Ph.D. Program in Human Biology, School of Integrative and Global Majors, University of Tsukuba, Ibaraki, 305-8577, Japan

⁸Department of Anatomy and Cell Biology, McGill University, Montreal, Quebec H3A0C7, Canada.

⁹Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

【掲載誌】 *Circulation Research* (DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313105)

問い合わせ先

柳沢 裕美 (やなぎさわ ひろみ)

筑波大学 生存ダイナミクス研究センター(TARA) 教授

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