



令和4年10月18日

腹部大動脈瘤が生じる新たなメカニズムを解明 —薬物治療への新たな可能性—

滋賀医科大学生化学・分子生物学講座（分子病態生化学部門）の扇田久和教授らの研究グループは、腹部大動脈瘤が生じる新たなメカニズムを解明しました。

本研究では、腹部大動脈瘤の手術をした患者さんのサンプルを解析し、健常部位と比較して、病変部位でRhoAという分子の発現が顕著に低下していることを見出しました。

大動脈の平滑筋細胞で発現するRhoAについて、この分子の発現低下・欠失により腹部大動脈瘤が生じやすくなっていることをその分子メカニズムを含めて明らかにしたのは世界で初めてです。

本研究成果をまとめた論文は、令和4年10月7日に学術誌「Communications Biology（コミュニケーションズ・バイオロジー）」電子版に掲載されました。<https://www.nature.com/articles/s42003-022-04042-z>



扇田 久和 教授

腹部大動脈瘤とはその名の通り、腹部を走行する大動脈が膨らんで瘤ができる病気です。

瘤ができていだけではほとんど症状が無いことも多いですが、いったん瘤が裂けてしまうと救命することは非常に困難で、突然死することがある非常に危険な疾患です。

薬物によって腹部大動脈瘤そのものを直接治療する方法は現在のところ存在しません。

●研究の概要とポイント●

—概要—

- ・腹部大動脈瘤の手術をした患者さんのサンプルを解析し、健常部位と比較して、病変部位でRhoAという分子の発現が顕著に低下していることを見出しました。
- ・大動脈の主要な細胞である平滑筋細胞でRhoAの発現を欠失させた遺伝子改変マウスを作製しました。このマウスでは薬剤刺激により容易に大動脈瘤が生じました。
- ・平滑筋細胞でRhoAが欠失すると、マウスの大動脈は血圧などの圧力に対して弱くなり、さらに、炎症細胞が大動脈壁内に多く入り込んでおり、大動脈が脆くなっていました。
- ・分子レベルでの詳細な解析の結果、RhoAが欠失するとMAP4K4という分子が過剰に活性化して大動脈を脆くしていることが分かりました。一方、MAP4K4の過剰活性化を阻害する薬剤をマウスに投与すると、RhoAが欠失していても腹部大動脈瘤がほとんど生じませんでした。

—ポイント—

- ・大動脈の平滑筋細胞で発現するRhoAについて、この分子の発現低下・欠失により、重篤な疾患である腹部大動脈瘤が生じやすくなっていることを、その分子メカニズムを含めて世界で初めて明らかにしました。
- ・今回新たに突き止めた分子メカニズムの結果を活用することで、腹部大動脈瘤を治療できる画期的な薬物の開発につながる可能性が考えられます。

〈プレスリリースに関するお問い合わせ〉

滋賀医科大学 総務企画課 広報係（担当：岩品）

TEL:077-548-2012 e-mail:hqkouhou@belle.shiga-med.ac.jp

(別紙) 内容詳細

【研究背景と経緯】

腹部大動脈瘤とはその名の通り、腹部を走行する大動脈が膨らんで瘤ができる病気です。瘤ができていただけではほとんど症状が無いことも多いですが、いったん瘤が裂けてしまうと、救命することは非常に困難で突然死することもある危険な病気です。一定以上の大きさの腹部大動脈瘤に対する治療としては手術が中心で、日本では年間約 2 万件の手術が行われています（日本血管外科学会「NCD 登録症例に基づく日本の血管外科手術例数集計結果」<http://www.jsvs.org/ja/enquete/report2011/index.html>）。一方、薬物によって腹部大動脈瘤そのものを直接治療する方法は現在のところ存在しません。

高血圧などの生活習慣病がもたらす動脈硬化によって腹部大動脈瘤が生じやすくなることが分かっています。したがって、血圧をコントロールし、生活習慣病を改善することで腹部大動脈瘤が生じることをかなり阻止することができます。しかし、腹部大動脈瘤が生じる過程でどのようなことが起こっているのか、また、どのような状況の時に腹部大動脈瘤が生じやすいのかなど、この疾患に関して発症メカニズムを含めて不明な点が多く残されています。

【研究内容】

本研究ではまず最初に、腹部大動脈瘤で手術した患者さんのサンプルを解析し、健常部位と比較して、病変部位で RhoA という分子の発現が低下していることを見出しました(図 1)。RhoA は多くの細胞内で発現している重要な分子で、細胞の骨格維持や細胞分裂などに関わっていますが、それ以外にも多くの働きがあり、現在でも新たな働きが次々に見つかっています。

RhoA の発現低下が腹部大動脈瘤の発生に関係するかどうか調べるために、大動脈の主要な細胞である平滑筋細胞で RhoA の発現を欠失させた遺伝子改変マウスを作製しました。このマウスに薬剤刺激（アンジオテンシン II および β -アミノプロピオニトリルを 4 週間継続投与）をすると、図 2 のように、80%以上のマウスで腹部大動脈瘤が見つかり（その内、40%以上のマウスは腹部大動脈瘤の破裂で死亡）、平滑筋細胞で RhoA が欠失すると容易に腹部大動脈瘤が生じることが分かりました（この薬剤刺激による対照マウスでの腹部大動脈瘤発生率は 31%）。逆に、大動脈の平滑筋細胞に RhoA が存在することで、腹部大動脈瘤は生じにくくなっていると考えられます。

薬剤刺激後、平滑筋細胞で RhoA を欠失させたマウスの大動脈を摘出し、この大動脈がどの程度引っ張り抗力に対して抵抗力があるか検討しました。その結果、コントロールマウスの大動脈と比較して、RhoA 欠失マウスの大動脈は引っ張り抗力に対して弱くなっていました(図 3A)。また、大動脈組織を免疫組織染色しますと、マクロファージなどの炎症細胞が

大動脈組織内に大量に入り込んでいました (図 3B)。これらの影響により RhoA 欠失マウスの大動脈は脆くなっており、血圧が上昇して大動脈に過剰な圧力がかかると裂けてしまいやすくなっていると考えられました。

RhoA 欠失マウスの大動脈を分子レベルで解析すると、組織の炎症などに関係する MAP4K4 という分子が過剰活性化 (過剰リン酸化) していることが分かりました (図 4A)。このことは、腹部大動脈瘤の患者さんのサンプルでも認められました (図 4B, C)。一方、MAP4K4 の過剰活性化を抑制する DMX-5804 という阻害薬を投与すると、RhoA 欠失マウスでも腹部大動脈瘤が生じにくくなりました (腹部大動脈瘤発生率 14%)。また、大動脈の引っ張り抗力に対する抵抗力も回復しました (図 4D)。質量分析などのさらに詳細な解析により、RhoA は Set という分子と一緒にあって、MAP4K4 の過剰活性化を抑制していることも突き止めました。今回の研究で新たに解明しました腹部大動脈瘤が生じる分子メカニズムを図 5 に示します。

【今後の展開】

現在、腹部大動脈瘤そのものに対する薬物治療はありませんが、今回の研究結果を踏まえて、病変部位で RhoA の発現を増加させる、あるいは、DMX-5804 を含めて MAP4K4 の活性化を抑制するより効果的な薬物を見出すことで、腹部大動脈瘤を直接治療できる画期的な治療法の開発につながる可能性が考えられます。

【参考図】

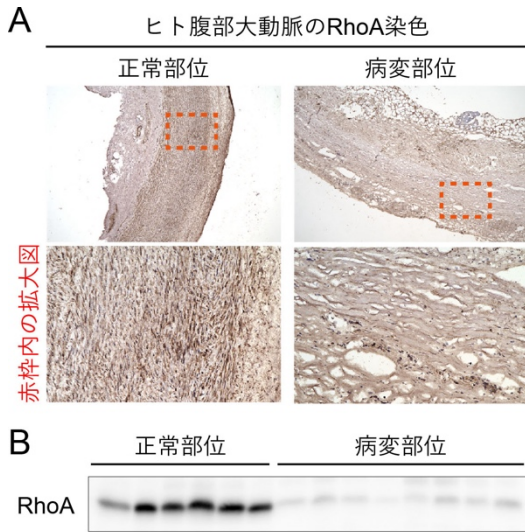


図 1. 腹部大動脈瘤手術時摘出サンプルの解析
A. RhoA の組織染色写真。病変部位では大動脈組織の一部が破綻していると共に、RhoA の発現（黒茶色の染色）がほとんど見られない。
B. RhoA のウェスタンブロッティング。正常部位 6 サンプルと病変部位 8 サンプル。

マウス腹部大動脈のヘマトキシリン-エオジン染色

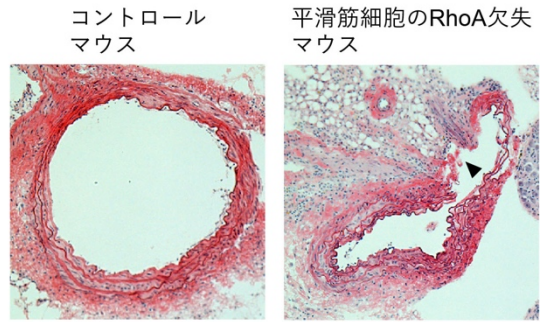
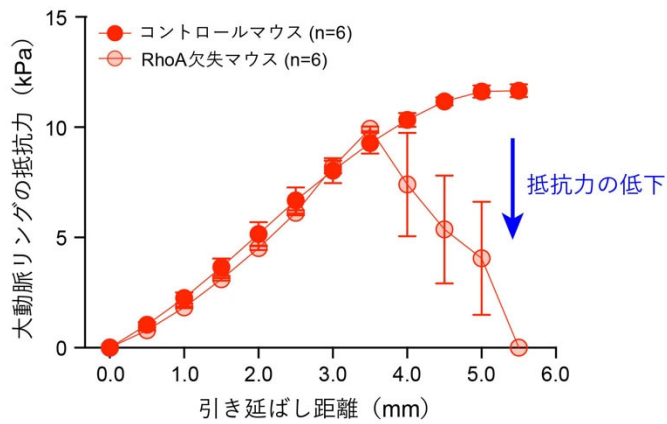
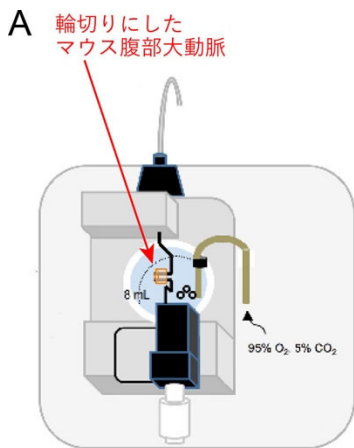


図 2. マウス腹部大動脈のヘマトキシリン-エオジン染色

薬剤刺激（アンジオテンシン II および β -アミノプロピオニトリルを 4 週間継続投与）をしても、コントロールマウスの腹部大動脈は多くが正常であったが、平滑筋細胞で RhoA を欠失させたマウスの腹部大動脈では大動脈瘤が見られ、一部で、大動脈瘤が破裂（矢頭部位）しているものもあった。



<大動脈リングの抵抗力測定装置の模式図>

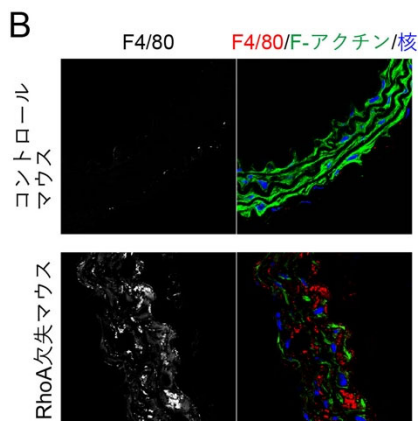


図 3. マウス腹部大動脈サンプルの解析

A. マウスから摘出した腹部大動脈を輪切りにした大動脈リングの抵抗力を測定。平滑筋細胞で RhoA を欠失させたマウスの大動脈リングでは引っ張り抗力に対する抵抗力が顕著に低下していた。

B. 腹部大動脈組織の免疫染色写真。F4/80 は大動脈組織内に侵入してきたマクロファージを示す。RhoA 欠失マウスの大動脈では多くのマクロファージの侵入を認めた。また、コントロールマウスの大動脈では F-アクチンがきれいに染色されたが、RhoA 欠失マウスの大動脈では F-アクチン染色は途切れ途切れになっており、組織のダメージが見られた。

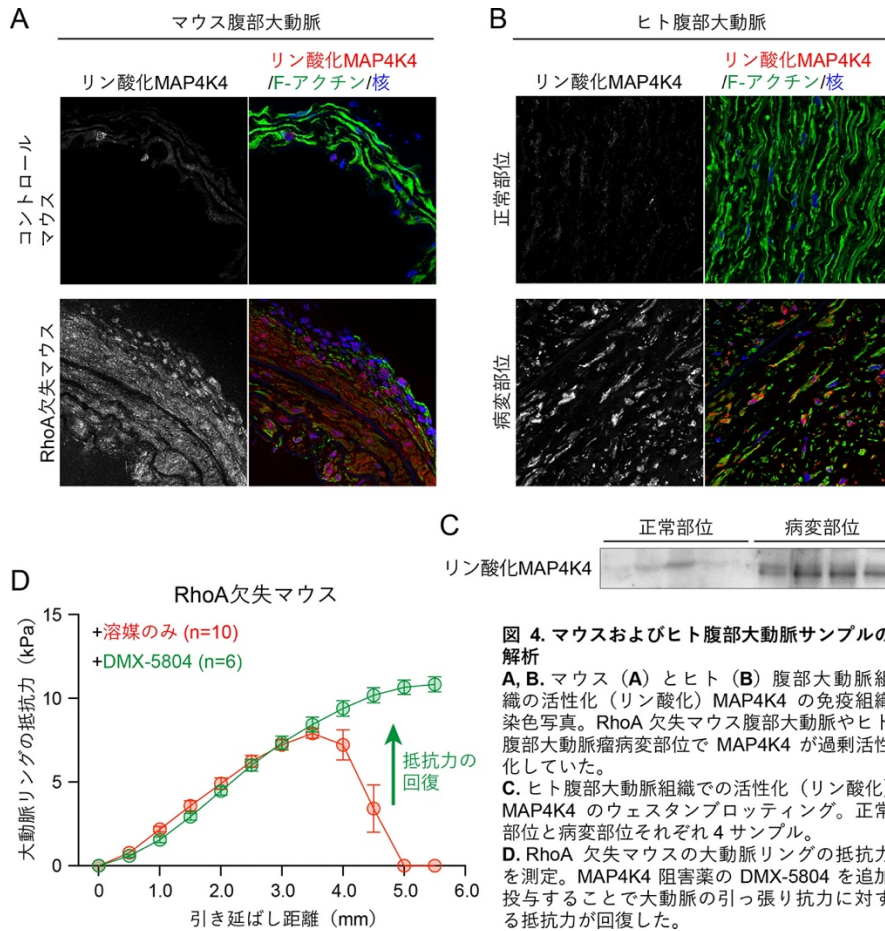


図 4. マウスおよびヒト腹部大動脈サンプルの解析
A, B. マウス (**A**) とヒト (**B**) 腹部大動脈組織の活性化 (リン酸化) MAP4K4 の免疫組織染色写真。RhoA 欠失マウス腹部大動脈やヒト腹部大動脈病変部位で MAP4K4 が過剰活性化していた。
C. ヒト腹部大動脈組織での活性化 (リン酸化) MAP4K4 のウェスタンブロットティング。正常部位と病変部位それぞれ 4 サンプル。
D. RhoA 欠失マウスの大動脈リングの抵抗力を測定。MAP4K4 阻害薬の DMX-5804 を追加投与することで大動脈の引っ張り抗力に対する抵抗力が回復した。

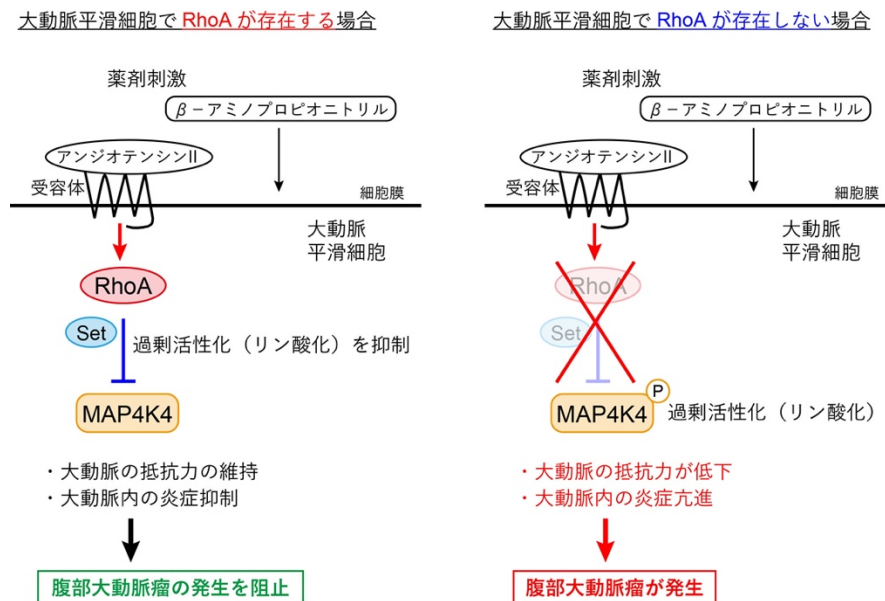


図 5. 平滑筋細胞の RhoA の発現が減少・欠失することによって腹部大動脈瘤が生じる分子メカニズム
RhoA が存在すると薬剤など外部からの刺激があっても MAP4K4 の過剰活性化は抑制されて、腹部大動脈瘤の発生は阻止される。しかし、RhoA の発現が低下したり、欠失したりすると、MAP4K4 は過剰活性化してしまい、その結果、大動脈の抵抗力が弱まり、炎症が強くなって、腹部大動脈瘤が生じやすくなる。

【論文情報】

論文名:

Vascular smooth muscle RhoA counteracts abdominal aortic aneurysm formation by modulating MAP4K4 activity

著者名:

Md Rasel Molla, Akio Shimizu, Masahiro Komeno, Nor Idayu A. Rahman, Joanne Ern Chi Soh, Le Kim Chi Nguyen, Mahbubur Rahman Khan, Wondwossen Wale Tesega, Si Chen, Xiaoling Pang, Miki Tanaka-Okamoto, Noriyuki Takashima, Akira Sato, Tomoaki Suzuki, Hisakazu Ogita

雑誌名, 巻号, DOI:

Communications Biology (2022 年 10 月 7 日付 電子版), doi: 10.1038/s42003-022-04042-z

【研究資金情報】

- ・ 科学研究費補助金 基盤研究(C)
- ・ 武田科学振興財団
- ・ 内藤記念科学振興財団
- ・ 先進医薬研究振興財団
- ・ 上原記念生命科学財団

《プレスリリースに関するお問い合わせ》

滋賀医科大学 総務企画課 広報係
TEL : 077-548-2012 (担当 : 岩品)
e-mail : hqkouhou@belle.shiga-med.ac.jp