

2018年6月26日

東北大学大学院医学系研究科

胸部大動脈瘤の発症と破裂に関わる新規分子を発見 － 分子機序の解明から根治治療薬の開発へ －

【研究のポイント】

- 胸部大動脈瘤について、外科的根治治療の他に、予防や内科的根治治療法の開発が待ち望まれている。
- 胸部大動脈瘤患者の大動脈血管平滑筋細胞を用いた解析から、胸部大動脈瘤の発症と破裂に関わる新規分子 SmgGDS タンパク質を発見した。
- SmgGDS を胸部大動脈に局所的に過剰産生させることにより、胸部大動脈瘤の形成が著しく抑制され、同疾患に対する新規治療法になる可能性を見出した。

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川宏明（しもかわ ひろあき）教授、佐藤公雄（さとう きみお）准教授、野木正道（のぎ まさみち）医師の研究グループは、同大学心臓血管外科学分野と共同で胸部大動脈瘤^{注1}の病因タンパク質の網羅的探索を行った結果、これまで胸部大動脈瘤との関連が全く示唆されていなかった新規病因タンパク質 SmgGDS^{注2}を発見しました。遺伝子改変動物や大動脈平滑筋細胞を用いた解析や多くの臨床検体を用いた検討の結果、SmgGDS が胸部大動脈瘤の発症の原因となる大動脈平滑筋細胞の脆弱化を抑制し、その病態に深くかかわっていることを解明しました。

本研究は、発症機序に未解明な点が多く残されている胸部大動脈瘤の新規分子機序の解明と共に、新規治療ターゲットとしての SmgGDS の役割を解明したものであり、新規根治治療薬の開発などの臨床応用につながることを期待されます。

本研究成果は、6月19日（米国東部時間、日本時間6月20日）に米国心臓協会（American Heart Association, AHA）の学会誌である *Circulation* 誌（電子版）に掲載されました。本研究は、文部科学省科学研究費補助金、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化研究事業、及び日本学術振興会科学研究費助成金の支援を受けて行われました。

【研究内容】

胸部大動脈瘤は、心臓に近い胸部の大動脈の血管の壁が薄くなり、「瘤（こぶ）」のように膨らんでしまう状態になる疾患です。多くの場合、自覚症状のないまま病状が進んでしまい、大動脈瘤の破裂による突然死の原因となっています（図1）。胸部大動脈瘤の原因は、組織の隙間を埋める結合組織のタンパク質の遺伝子異常であることがこれまで指摘されてきました。マルファン症候群といった遺伝子疾患では、これらの遺伝子異常によって大動脈を包んでいる筋細胞（大動脈平滑筋細胞）の形質が変わり、血管壁が薄くもろくなって動脈瘤が形成されると考えられています。しかし、遺伝子疾患ではない一般的な胸部大動脈瘤の原因は依然として不明なままです。また現在、胸部大動脈に対する根治治療は外科的な人工血管置換術のみであり、内科的治療は薬によって血圧をコントロールする以外に治療法はありません。以上から、本疾患の予防法の確立や内科的な根治治療薬の開発が強く望まれています。

下川教授の研究グループは、東北大学病院循環器内科と心臓血管外科の共同で、臨床検体を用いた胸部大動脈瘤の病因遺伝子・病因タンパク質の網羅的な探索を行い、これまで胸部大動脈瘤との関連が全く示されていなかった新規病因タンパク質 **SmgGDS** を発見しました。

本研究では、臨床検体を用いた細胞実験と遺伝子改変動物（**SmgGDS** 欠損マウス）を用いた病態の詳細な検討によって、**SmgGDS** が胸部大動脈瘤の発症と進行に重要な役割を果たしていることを世界で初めて証明し（図2および図3）、**SmgGDS** は細胞内の特定のシグナル伝達経路を通して、大動脈平滑筋細胞の形質維持の役割を担い、胸部大動脈瘤を抑制していることを発見しました。また、薬剤で誘導した胸部大動脈瘤形成のモデルマウスに **SmgGDS** を局所的に過剰産生させることにより、胸部大動脈瘤の形成を抑制することができる事も発見しました（図4）。

本研究の成果から、不明な点が多く残されている胸部大動脈瘤の新たな発症機序が明らかになり、**SmgGDS** の新規治療ターゲットとしての可能性が示されました。今後本研究に基づき、基礎研究から臨床応用へのトランスレーショナルリサーチを進展させ、新規治療薬の開発につながることを期待されます。

【用語解説】

- 注1. 胸部大動脈瘤：胸の中の大動脈が何らかの原因で拡大する疾患。症状が出現せず病気が進行することが多く、破裂すると致命的となる。現在確立されている内科的治療は血圧コントロールのみであり、根治治療は外科的治療である。
- 注2. **SmgGDS**：細胞の骨格タンパク質の維持・増殖や分化を制御する因子（低分子量 G タンパク）を活性化させるタンパク質の一つ。

胸部大動脈の拡大

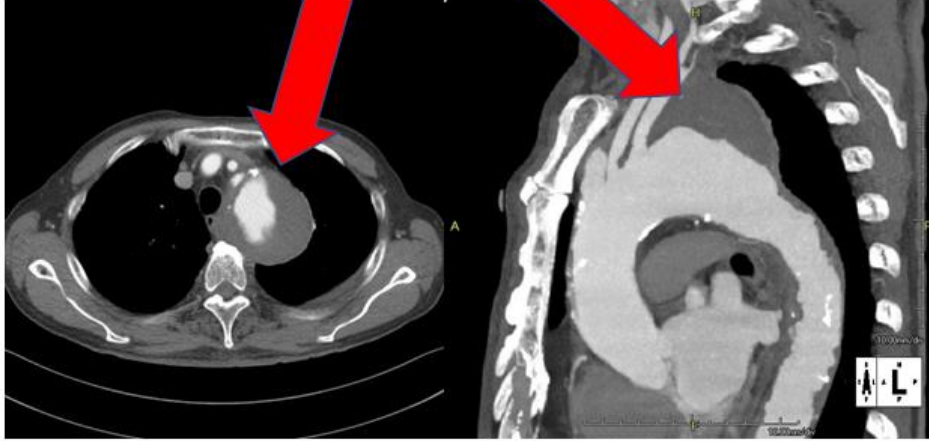


図 1. 胸部大動脈瘤

胸部大動脈瘤は胸部大動脈の拡大を特徴とする疾患です。自覚症状のないまま進行することが多く、動脈瘤が破裂をすると致命的となります。

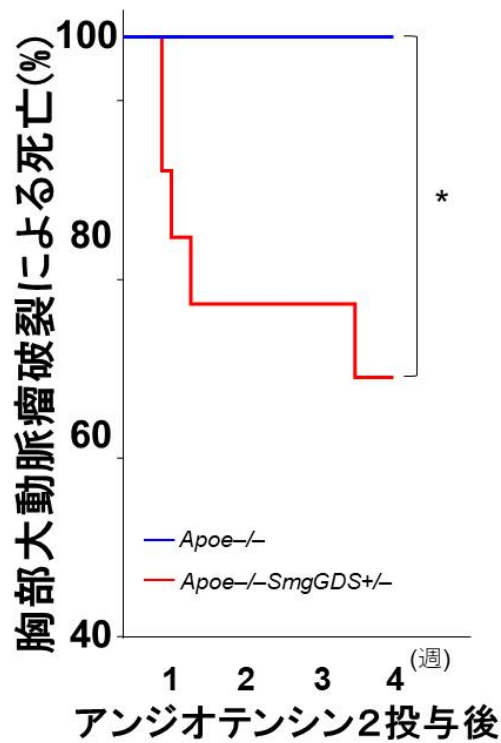
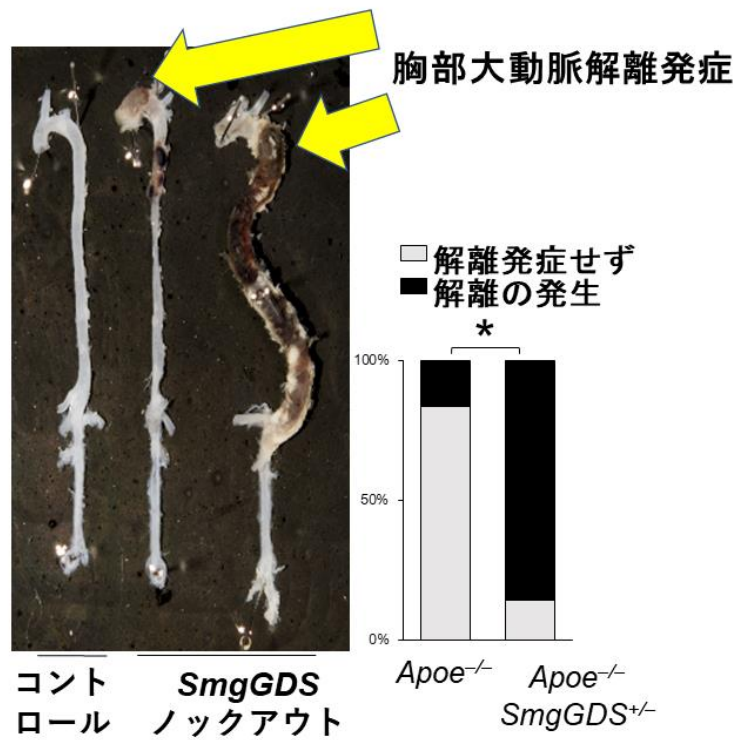
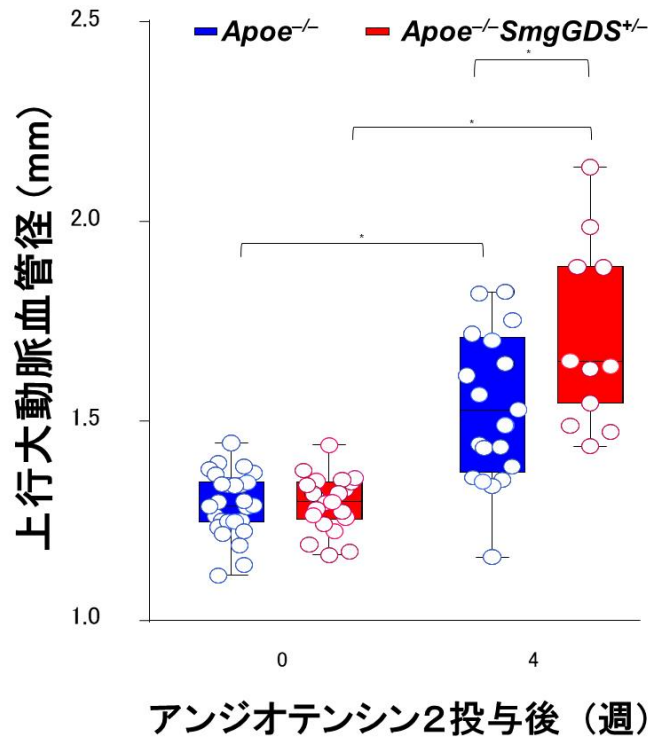


図 2. *SmgGDS* 欠損マウスは胸部大動脈瘤破裂による死亡が増加する
SmgGDS 欠損マウスは薬剤（アンジオテンシン 2）投与後早期より胸部大動脈解離を発症し、その後の胸部大動脈瘤破裂による死亡が有意に増加する。



SmgGDSノックアウトマウスへのアンジオテンシン2投与後の上行大動脈(エラスチカ・マッソン染色)

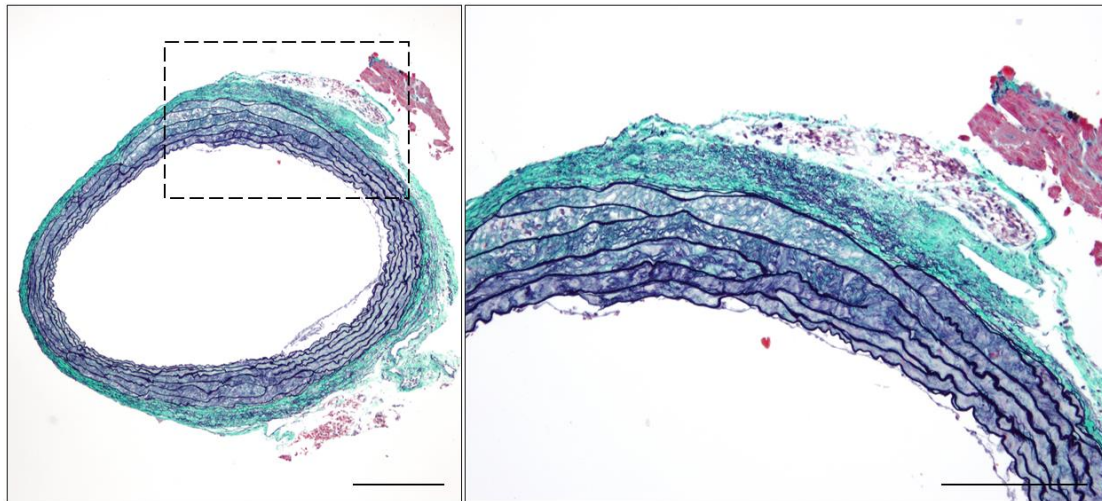


図 3. SmgGDS 欠損マウスは胸部大動脈径の拡大と変性が進行
SmgGDS 欠損マウスでは薬剤 (アンジオテンシン 2) 投与後の胸部大動脈径が時間の経過とともに拡大し、血管壁の変性が進行することを発見した。

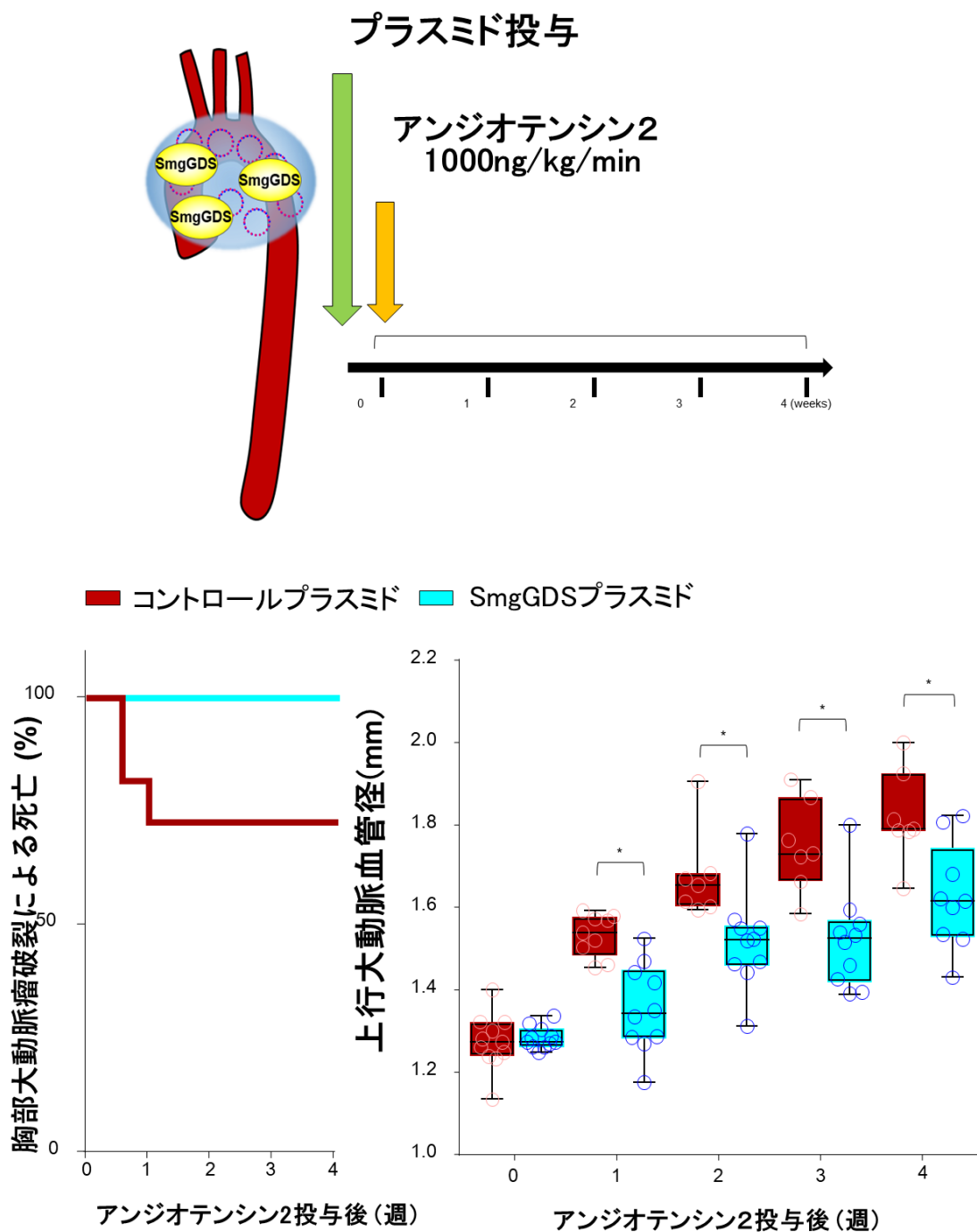


図4. SmgGDS による胸部大動脈瘤破裂による死亡・血管径拡大の抑制
SmgGDS を人為的に胸部大動脈で過剰発現させる (SmgGDS プラスミド) ことにより、胸部大動脈瘤破裂による死亡、上行大動脈血管の拡大を抑制できた。

【論文題目】

(英語)

Title: SmgGDS Prevents Thoracic Aortic Aneurysm Formation and Rupture by Phenotypic Preservation of Aortic Smooth Muscle Cells

Authors: Masamichi Nogi, Kimio Satoh, Shinichiro Sunamura, Nobuhiro Kikuchi, Taijyu Satoh, Ryo Kurosawa, Junichi Omura, Elias-Al-Mamun, Mohammad Abdul Hai Siddique, Kazuhiko Numano, Shun Kudo, Satoshi Miyata, Masatoshi Akiyama, Kiichiro Kumagai, Shunsuke Kawamoto, Yoshikatsu Saiki, Hiroaki Shimokawa

(日本語)

SmgGDS の大動脈平滑筋細胞の形質維持による胸部大動脈瘤の形成と破裂に対する予防的機能

著者名：野木 正道, 佐藤 公雄, 砂村 慎一郎, 菊地 順裕, 佐藤 大樹, 黒澤 亮, 大村 淳一, Md. Elias-Al-Mamun, Mohammad Abdul Hai Siddique, 沼野 和彦, 工藤 俊, 宮田 敏, 秋山 正年, 熊谷 紀一郎, 川本 俊輔, 齋木 佳克, 下川 宏明

掲載誌名：*Circulation*. 2018; (in press) .

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035648

URL:

<http://circ.ahajournals.org/content/early/2018/06/13/CIRCULATIONAHA.118.035648?ijkey=tmBPnkFTmTfrcUe&keytype=ref>

【お問い合わせ先】

東北大学大学院医学系研究科循環器内科

教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号： 022-717-7152

Eメール： shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

【報道担当】

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号： 022-717-7891

FAX 番号： 022-717-8187

Eメール： pr-office@med.tohoku.ac.jp