

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15867

研究課題名（和文）接着斑シグナル分子FAKによる大動脈解離の病態解明と画期的な薬物治療の開発

研究課題名（英文）Pathology of aortic dissection with focal adhesion signal molecule FAK and breakthrough medicine development

研究代表者

眞島 涼平（Majima, Ryohei）

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：60811073

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：大動脈解離病態では大動脈壁へのストレスが惹起する炎症と細胞外マトリックス破壊の重要性が指摘されている。我々は「-アミノプロピオニトリルおよびアンジオテンシン」の持続注入により大動脈解離のマウスモデルを作成した。本研究は細胞内シグナル伝達分子である接着斑キナーゼ(focal adhesion kinase:FAK)に着目し、解離の病態との関連を調査した。FAK阻害剤の投与は、特に上行大動脈を含む大動脈弓において大動脈解離の重症度を有意に減少させた。さらに、死亡率はFAK阻害剤の投与により有意に改善させた。FAKは大動脈壁に組織破壊を引き起こすことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大動脈解離は大動脈中膜が突然断裂する致死性の疾患である。社会的責任が大きくなる50代以上の男性に多く発症し、突然死を来すことがあるが、外科的治療の他に積極的な内科治療は存在しない。本研究の結果からFAKは大動脈壁に病理学的ストレスを伝達して組織破壊を引き起こし、大動脈解離の病因において中心的な役割を果たすことが示唆された。また、FAK阻害薬が解離の増悪抑制と死亡率減少に有効であることが明らかとなり、解離進行阻止療法の開発につながる新しい知見となった。

研究成果の概要（英文）：In aortic dissection, inflammation caused by stress on the aortic wall and extracellular matrix destruction are important. We created a mouse model of aortic dissection by continuous infusion of -aminopropionitrile and angiotensin II. In this study, we focused on focal adhesion kinase (FAK), which is an intracellular signal transduction molecule, and investigated its relationship with the pathological condition of dissociation. Administration of FAK inhibitor significantly reduced the severity of aortic dissection, especially in the aortic arch including the ascending aorta. Moreover, mortality was significantly improved by administration of FAK inhibitor. It was suggested that FAK causes tissue destruction in the aortic wall.

研究分野：循環器内科

キーワード：Focal adhesion kinase 大動脈解離

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

大動脈解離は大動脈中膜が突然断裂する致死性疾患である。社会的責任が大きくなる50歳以上の男性に多く発症し突然死を来すため社会的影響も大きい。致死性合併症が予見される場合に外科的治療が行われるが、積極的な内科療法は存在しない。我々は、大動脈解離のマウスモデルを開発し、機械的ストレスで活性化する転写制御因子 MRTF-A の活性化が解離発症に必須であることを明らかにした。解離発症に先立って、平滑筋細胞のフェノタイプは収縮型から合成型にスイッチし大動脈を保護するが、過度なストレスはマクロファージの M1 分化を介して ECM 分解を亢進させ、平滑筋の ECM 合成能を低下させる。これらのメカニズムを統合的に作動させ解離を進展させるメカニズムは不明である。

接着斑キナーゼ (Focal adhesion kinase :FAK) は接着斑に局在する非受容体型チロシンキナーゼで、機械的ストレスへの応答や細胞遊走を制御する。大動脈瘤では FAK 活性化はマクロファージによる組織破壊を引き起こす。家族性大動脈解離の原因となる平滑筋アクチンの異常は FAK を介して平滑筋の異常増殖を引き起こす。さらに細胞へのストレスは FAK を介して MRTF-A を活性化する。

### 2. 研究の目的

本研究の目的はマクロファージおよび平滑筋における FAK の機能に着目し大動脈解離の進展増悪メカニズムを解明することである。

### 3. 研究の方法

我々は、浸透圧ポンプを用いて  $\alpha$ -アミノプロピオニトリル、コラーゲン架橋阻害剤、およびアンジオテンシン (BAPN + Ang II) を持続注入する方法で解離のマウスモデルを作成した。このモデルは2週間以内に解離が破裂したために、全マウスにおける約60%の死亡を引き起こした。同モデルを用いて FAK 阻害薬である PND-1186 の投与群、非投与群における2週間後の大動脈解離の重症度、死亡率の検証を行った(図1)。また、大動脈組織に対して FAK の活性部位や程度を確認するために、免疫組織化学染色、蛍光免疫二重染色を行った。さらに、我々は解離マウスモデルにおける大動脈解離発症前の大動脈組織に対してトランスクリプトーム分析を行った。

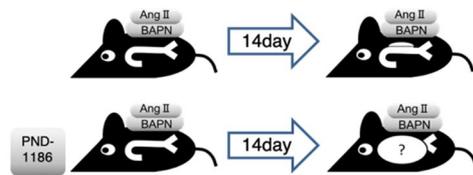


図1. FAK阻害薬による大動脈解離の重症度、死亡率の検証

### 4. 研究成果

免疫組織化学染色は、活性化 FAK(pFAK)が正常マウス大動脈において不活性であるが、BAPN + Ang II 刺激後に大動脈壁において強く活性化された。蛍光免疫二重染色は、FAK が BAPN + Ang II 刺激後に平滑筋細胞において主に活性化されることを示した(図2)。重要なことに、FAK 阻害剤 (PND-1186) の強制経口投与は、特に上行大動脈を含む大動脈弓において解離の重症度が有意に減少した(図3)。さらに、生存率は PND-1186 投与により 36.4%から 80.0%に改善した(図4)。蛍光免疫二重染色では PND-1186 投与群は平滑筋細胞、非平滑筋細胞における pFAK を抑制した。トランスクリプトーム分析では組織の破壊および炎症が PND-1186 処置群において抑制されたことを示した。

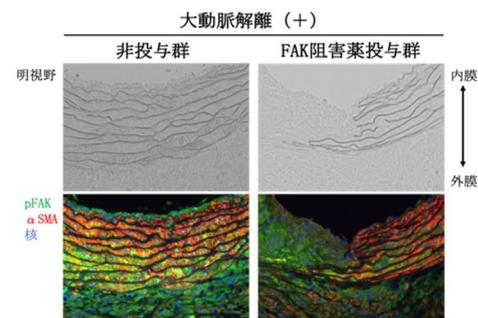


図2. 蛍光免疫二重染色

これらの知見は、大動脈壁の組織破壊反応に病理学的ストレスを伝達することによって、FAK が大動脈解離の病因において中心的な役割を果たすことを示した。我々は FAK が解離における大動脈壁の致命的な破壊を制限するための潜在的な治療標的であることを提案する。

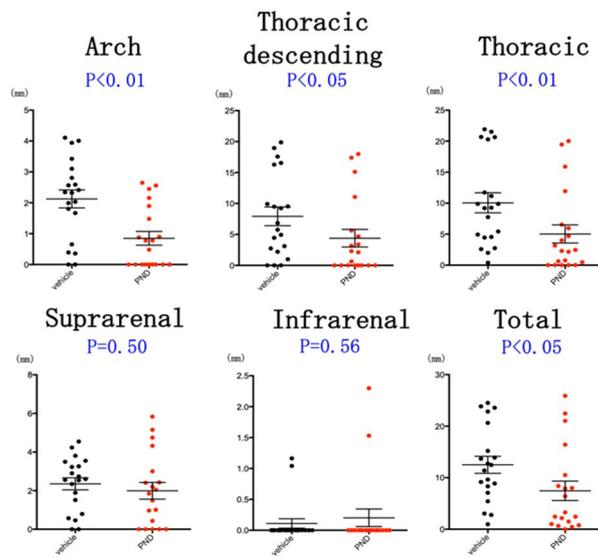


図 3. 解離の病変長

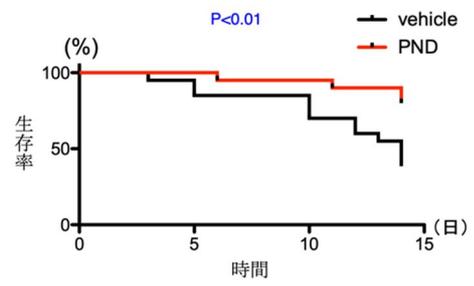


図 4. 生存曲線

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ito Sohei, Hashimoto Yohei, Majima Ryohei, Nakao Eichi, Aoki Hiroki, Nishihara Michihide, Ohno-Urabe Satoko, Furusho Aya, Hirakata Saki, Nishida Norifumi, Hayashi Makiko, Kuwahara Koichiro, Fukumoto Yoshihiro	4. 巻 15
2. 論文標題 MRTF-A promotes angiotensin II-induced inflammatory response and aortic dissection in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0229888
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229888">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229888</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Majima R, Aoki H, Hashimoto Y, Hayashi Y, Ito S, Ohno-Urabe S, Furusho A, Nishida N, Hirakata S, Fukumoto Y
2. 発表標題 Involvement of focal adhesion kinase in pathogenesis of aortic dissection.
3. 学会等名 The 2nd JCS Council Forum on Basic CardioVascular Research (2018年9月22～23日：奈良)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Majima R, Aoki H, Hashimoto Y, Hayashi Y, Ito S, Ohno-Urabe S, Furusho A, Nishida N, Hirakata S, Fukumoto Y
2. 発表標題 Focal adhesion kinase promotes fatal destruction of aortic wall in aortic dissection in mice.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2018, Chicago, IL, USA, November 10-12, 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Majima R, Aoki H, Hashimoto Y, Hayashi Y, Ito S, Ohno-Urabe S, Furusho A, Nishida N, Hirakata S, Fukumoto Y
2. 発表標題 FAK Promotes Tissue Destruction in Murine Model of Aortic Dissection
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会（2019年3月29～31日：神奈川）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 眞島 涼平、青木 浩樹、橋本 洋平、林 真貴子、伊東 壮平、大野 聡子、古荘 文、西田 憲史、平方 佐季、福本 義弘
2. 発表標題 大動脈解離の病因におけるFAKの関与
3. 学会等名 第19回日本NO学会学術集会 (2019年6月14~15日)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Majima R, Aoki H, Hashimoto Y, Hayashi Y, Ito S, Ohno-Urabe S, Furusho A, Nishida N, Hirakata S, Fukumoto Y
2. 発表標題 The role of Focal Adhesion Kinase in pathogenesis of aortic dissection
3. 学会等名 ESC Congress Paris 2019 September 3 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Majima R, Aoki H, Hashimoto Y, Hayashi Y, Ito S, Ohno-Urabe S, Furusho A, Nishida N, Hirakata S, Fukumoto Y
2. 発表標題 Function of focal adhesion kinase involved in the pathogenesis of aortic dissection in mice
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会 (2020年7月27日~8月2日)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Majima R, Aoki H, Hashimoto Y, Hayashi Y, Ito S, Ohno-Urabe S, Furusho A, Nishida N, Hirakata S, Fukumoto Y
2. 発表標題 Focal Adhesion Kinase Promotes Tissue Destruction in Aortic Dissection in Mice
3. 学会等名 Basic Cardiovascular Sciences 2020 Scientific Sessions, Monday, July 27 - Thursday, July 30, 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----