

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03646

研究課題名(和文) 胸部大動脈瘤の新規病因分子の発見と治療戦略(早期診断・創薬)の開発

研究課題名(英文) Discovery of new etiologic molecules for thoracic aortic aneurysm and development of therapeutic strategies (early diagnosis / drug discovery)

研究代表者

下川 宏明(Shimokawa, Hiroaki)

東北大学・医学系研究科・客員教授

研究者番号：00235681

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：胸部大動脈瘤TAAは、大動脈破裂や突然死を引き起こす致死性の疾患である。TAAは、依然として内科的根治療法のない致死性疾患であり、降圧以外に有効性の証明された治療薬は無い。また、経過観察中に急速に進行して瘤破裂を来す症例も依然として多く、新たな病因蛋白の探索と根本的治療薬開発が求められている。我々は、患者由来の大動脈組織や大動脈血管平滑筋細胞を用いて網羅的解析を行い、新規病因蛋白のスクリーニングを行い、新規病因分子SmgGDSを発見した。このSmgGDSは伸展刺激センサー分子であることを突き止め、SmgGDSを血管平滑筋細胞において欠損させることにより、TAAモデルマウスの開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでのTAA治療に関する臨床研究は、いずれも降圧薬の有効性の検証に留まってきた。かつて注目されたMarfan症候群患者におけるアンジオテンシンII受容体阻害薬による上行大動脈瘤拡大の抑制効果については、大規模比較試験により、他の降圧剤に対する優位性は否定された。従って、TAAの病因分子に着目した内科的治療薬は皆無であり、今回発見したSmgGDSに着目した治療薬開発はTAAの新しい治療法開発に繋がり、学術的・社会的意義が高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Thoracic aortic aneurysm (TAA) is a fatal disease that causes aortic rupture and sudden death. TAA is still a fatal disease for which there is no medical cure, and there is no proven therapeutic agent other than antihypertensive. In addition, there are still many cases in which aneurysm ruptures rapidly progress during follow-up, and there is a need for the search for new causative proteins and the development of radical therapeutic agents. We conducted a comprehensive analysis using patient-derived aortic tissue and aortic vascular smooth muscle cells, screened for novel etiologic proteins, and discovered a novel etiologic molecule, SmgGDS. We found that this SmgGDS is a stretch stimulation sensor and succeeded in developing a TAA model mouse by deleting SmgGDS in vascular smooth muscle cells.

研究分野：循環器内科学

キーワード：大動脈瘤

1. 研究開始当初の背景

腹部大動脈瘤 (abdominal aortic aneurysm, AAA) の危険因子は男性・喫煙・脂質異常症などの動脈硬化性因子であるが、その治療法は近年のステントグラフト内挿術 (血管内治療術) の普及により、かつての開腹人工血管置換術に比して著しい低侵襲化が進んだ。一方、TAA および胸部大動脈解離 (Thoracic aortic dissection, TAD) も、大動脈破裂や突然死を引き起こす致命的疾患であるが、AAA とは対照的にその発症は遺伝的素因に依るところが大きく、これまで、FBN1, ACTA2, MYH11, MYLK, TGFB2, TGFB3, TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, PRKG1 等の遺伝子変異が報告されている。これらの遺伝子はいずれも、血管平滑筋細胞の収縮蛋白や構造維持関連分子であることが注目すべき点である。心臓から高圧の血液が送り出され、繰り返し人体内で最大の圧負荷がかかる上行大動脈壁では、耐圧性の強固な壁構造を構築するのは AoSMCs であり、その分子学的機能異常と脆弱化が TAA や TAD 発症の分子基盤を成すと考えられる。また、AoSMCs の構造蛋白の遺伝的背景に加えて、高血圧・加齢・動脈硬化 (炎症) などの環境要因が瘤径拡大を促進する。しかし、初期の TAA は通常無症状であることから早期診断は難しく、突然の TAD や破裂で発症し、患者の致死率も 50% と高く、後遺症無く完治する例は稀である。また、検診等で偶然発見された場合も、降圧以外に進行を遅らせる内科的治療薬は無く、定期的な瘤径評価と手術適応判断以外の選択肢は無い。患者を救う最終手段は依然として開胸手術以外に無いが、侵襲性が大きく、手術に伴う合併症発生率も依然として高い。また、経過観察中に急速な瘤拡大と破裂を来す症例も後を絶たず、本質的な病因解明と全く新しい瘤拡大抑制薬の開発が待ち望まれている。

2. 研究の目的

本研究は、TAA に対して全く新しい病因蛋白を同定し革新的な創薬を目的とする。

3. 研究の方法

東北大学で入院加療を行った TAA 患者の血清・血漿や大動脈置換術を施行した患者由来の大動脈組織・TAA-AoSMCs のライブラリー化を進め、網羅的遺伝子解析お

よび網羅的プロテオーム解析による変動遺伝子や蛋白発現の解析を行い、健常者に比して発現が有意に変動している分子群の探索とそのパスウェイ解析を実施する。

4. 研究成果

TAA の発症に重要な伸展刺激により有意に発現変動する遺伝子群を見出し、様々なフィルターをかけて遺伝子選択を進めた結果、患者由来検体を用いた TAA 発症促進分子群を見出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 1.Yaoita N, Satoh K, Satoh T, Shimizu T, Saito S, Sugimura K, Tatebe S, Yamamoto S, Aoki T, Kikuchi N, Kurosawa R, Miyata S, Nagasaki M, Yasuda J, Shimokawa H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Identification of the Novel Variants in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc.	6. 最初と最後の頁 e015902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.120.015902.	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 -
1. 著者名 Aoki T, Sugimura K, Terui Y, Tatebe S, Fukui S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Kozu K, Konno R, Miyata S, Nochioka K, Satoh K, Shimokawa H.	4. 巻 29
2. 論文標題 Beneficial effects of riociguat on hemodynamic responses to exercise in CTEPH patients after balloon pulmonary angioplasty - A randomized controlled study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Cardiol Heart Vasc.	6. 最初と最後の頁 100579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcha.2020.100579.	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 -
1. 著者名 Kozu K, Satoh K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Shimizu T, Sato H, Konno R, Terui Y, Nochioka K, Kikuchi N, Satoh T, Sugimura K, Miyata S, Shimokawa H.	4. 巻 75
2. 論文標題 Cyclophilin A as a biomarker for the therapeutic effect of balloon angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 415-423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2019.09.010	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 -
1. 著者名 Satoh K, Kikuchi N, Shimokawa H.	4. 巻 40
2. 論文標題 PIM1 (Provirus Integration Site For Moloney Murine Leukemia Virus) as a novel biomarker and therapeutic target in pulmonary arterial hypertension: Another evidence for cancer theory.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arterioscler Thromb Vasc Biol.	6. 最初と最後の頁 500-502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.120.313975.	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 -

1. 著者名 Kurosawa R, Satoh K, Nakata T, Shindo T, Kikuchi N, Satoh T, Siddique MAH, Omura J, Sunamura S, Nogi M, Takeuchi Y, Miyata S, Shimokawa H.	4. 巻 41
2. 論文標題 Identification of Celastrol as a Novel Therapeutic Agent for Pulmonary Arterial Hypertension and Right Ventricular Failure Through Suppression of Bsg (Basigin)/CyPA (Cyclophilin A).	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arterioscler Thromb Vasc Biol.	6. 最初と最後の頁 1205-1217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.120.315731.	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0件

〔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
研究分担者	宮田 敏 (Miyata Satoshi) (60360343)	帝京大学・公私立大学の部局等・教授 (32643)	
研究分担者	佐藤 公雄 (Satoh Kimio) (80436120)	東北大学・高度教養教育・学生支援機構・准教授 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関