

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07950

研究課題名（和文）胸部大動脈瘤におけるトランスフェリン受容体1の関与と新たな治療法の開発応用

研究課題名（英文）Role of transferrin receptor1 in the pathogenesis of thoracic aortic aneurysm

研究代表者

内藤 由朗（Naito, Yoshiro）

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：10446049

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：細胞内への鉄取り込みは、細胞膜に存在する鉄取り込み受容体 トランスフェリン受容体1（Transferrin Receptor 1: TfR1）を介して行われる。本研究では、胸部大動脈瘤の形成過程に、血管局所、特に血管平滑筋細胞におけるTfR1が関与するとの仮説をたて、基礎研究より検討した。主に、血管平滑筋細胞特異的TfR1遺伝子ノックアウトマウスを作成し解析したところ、胸部大動脈瘤の形成過程に、血管平滑筋細胞におけるTfR1が関与することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者人口の増加に伴い、胸部大動脈瘤患者数は増加している。これまでの胸部大動脈瘤の病態解明が行われているが、未だ不明な点が多く、その予防法は確立されていない。そのため胸部大動脈瘤患者の予後はいまだ不良であり、新たな治療介入法が期待されている。

本研究では、細胞内鉄取り込み受容体であるTfR1に着目し、胸部大動脈瘤の病態形成過程におけるTfR1の関与を見出し、TfR1が胸部大動脈瘤の治療標的になる可能性を基礎研究より明らかにした。本研究成果は胸部大動脈瘤の新規予防及び治療法開発に寄与するため、学術的意義、社会的意義は高いと考える。

研究成果の概要（英文）：Associations between a cellular iron transport protein, transferrin receptor 1 (TfR1) and cardiovascular diseases have been reported. We investigated the role of TfR1 in the pathogenesis of thoracic aortic aneurysm using vascular smooth muscle cells (VSMC) specific TfR1 knockout mice. As results, we found that TfR1 in VSMC plays a role in the pathogenesis of thoracic aortic aneurysm.

研究分野：循環器内科

キーワード：胸部大動脈瘤 細胞内鉄取り込み受容体 鉄 血管平滑筋細胞 内科学

## 1. 研究開始当初の背景

高齢化に伴い、胸部大動脈瘤 (Thoracic aortic aneurysm; TAA) 患者数は、増加傾向にある。TAA は破裂すると高率で死亡に至る疾患であり、国民の生命予後に大きく影響している。私達は、心血管病の病態と鉄の関連について検討し、これまで高血圧モデル動物を用いた検討より、高血圧による血管病変の形成過程における細胞内鉄取り込み受容体 トランスフェリン受容体 1 (Transferrin Receptor 1: TfR1) の関与を明らかにしてきた (Naito Y, et al. *Hypertension*. 2011、Naito Y, et al. *Journal of Hypertension*. 2012、Naito Y, et al. *Journal of Hypertension*. 2013、Sawada H, Naito Y, et al. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015)。本研究では、胸部大動脈瘤の病態生理における TfR1 に着目し、TAA に対する新規予防・治療法の開発を目指す。

## 2. 研究の目的

私達は心血管病を鉄過剰という観点から検討を続け、心血管病の病態と鉄の関連についての検討を進める中で、高血圧モデル動物を用いた検討より、高血圧モデル動物の大動脈では細胞内鉄取り込み受容体 TfR1 発現が亢進していることを見出した。高血圧モデル動物の大動脈は高血圧によるストレスにより、血管構造が変化する。本研究結果は、TfR1 を介した細胞内鉄取り込みが高血圧による血管構造変化の病態生理に関与することを示唆する。そこで、本高血圧モデル動物に認められる大動脈 TfR1 発現亢進に着目し、大動脈における TfR1 を標的することで血管病を予防・治療することができるのではないかと考え、研究を続けている。TAA は血管病の代表で、血管構造変化を呈する疾患の一つであり、その病態生理へ TfR1 の関与が予想される。本研究では、TfR1 を標的とする TAA に対する新規治療戦略の開発を目指す。

## 3. 研究の方法

本研究では、TfR1<sup>Flox/ Flox</sup> マウスと血管平滑筋細胞で Cre 蛋白を発現する SM22-Cre マウスを交配し、血管平滑筋細胞特異的 TfR1 遺伝子ヘテロノックアウトマウスを作成し、血管構造・機能変化、細胞内シグナル伝達などを解析する。次に、これらマウスに昇圧因子アンジオテンシン を投与し、TAA の程度を野生型マウスと比較検討する。さらに、培養血管平滑筋細胞を用いて、アンジオテンシン 刺激による細胞増殖の変化と TfR1 の関係を検討する。

## 4. 研究成果

血管平滑筋細胞特異的 TfR1 遺伝子ヘテロノックアウトマウスは、野生型マウスと比べ血圧、血管構造に大きな差を認めなかった。しかしながら、両マウスに昇圧因子であるアンジオテンシン を投与したところ、その反応に相違を認めることが明らかとなった。つまり、アンジオテンシン 投与後、両マウスの血圧上昇の程度に差を認めなかったが、血管肥厚の程度は異なり、アンジオテンシン 負荷による胸部大動脈瘤の発生率は血管平滑筋細胞特異的 TfR1 遺伝子ヘテロノックアウトマウスで低く、血管拡張や血

管平滑筋細胞の肥厚の程度も低下していることがわかった。また、胸部大動脈瘤組織における細胞増殖能を評価したところ、血管平滑筋細胞特異的 TfR1 遺伝子ヘテロノックアウトマウスは野生型マウスに比べ低下しており、瘤形成に血管平滑筋細胞における TfR1 を介した細胞増殖の関与が示唆されて胸部大動脈瘤の発生率が低いことが明らかになった。

また、培養血管平滑筋細胞においてアンジオテンシン 負荷後の細胞増殖が観察されたが、small interfering RNA を用いた実験系にて TfR1 を介した細胞増殖の機序が存在することが示された。これらの結果より、TAA の形成過程に、血管平滑筋細胞における TfR1 を介した機序の存在が示唆され、TfR1 が TAA の創薬ターゲットになるかどうかを今後も検討する予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Naito Y, Tsujino T, Masuyama T, Ishihara M.	4. 巻 29
2. 論文標題 Crosstalk between Iron and Arteriosclerosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 308-314
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.RV17060	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 Naito Y, Sawada H, Yasumura S, Horimatsu T, Okuno K, Tahara S, Nishimura K, Asakura M, Tsujino T, Masuyama T, Ishihara M.	4. 巻 15
2. 論文標題 Iron Deficiency Induces Heart Failure with Ectopic Cardiac Calcification in Mice with Metabolic Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation: Heart Failure	6. 最初と最後の頁 e009034
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009034	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 Naito Y, Masuyama T, Ishihara M.	4. 巻 77
2. 論文標題 Iron and cardiovascular diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 160-165
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jjcc.2020.07.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yasumura S, Naito Y, Okuno K, Sawada H, Asakura M, Masuyama T, Ishihara M.	4. 巻 75
2. 論文標題 Effects of heterozygous transferrin receptor 1 deletion in pathogenesis of renal fibrosis in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 413-421
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13670	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 内藤由朗
2. 発表標題 心不全と鉄欠乏
3. 学会等名 第25回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshiro Naito
2. 発表標題 Cardio-renal Anemia Syndrome
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiro Naito
2. 発表標題 Iron and Cardiovascular Diseases
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshiro Naito, Tetsuo Horimatsu, Seiki Yasumura, Saki Tahara, Koichi Nishimura, Masanori Asakura, Masaharu Ishihara
2. 発表標題 Cardiac Response to Iron Deficiency in Mice with Metabolic Disorders
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021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
研究 分担 者	康村 誠希  (Yasumura Seiki)  (10784051)	兵庫医科大学・医学部・助教    (34519)	

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
---------	---------