

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：30108

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06601

研究課題名(和文) 腹部大動脈瘤の形成・破裂におけるHippo経路関連分子YAP1の生理的役割の解明

研究課題名(英文) The physiological role of YAP1 Hippo pathway effector YAP1 in abdominal aortic aneurysm formation and rupture

研究代表者

佐藤 久美 (Sato, Kumi)

北海道科学大学・薬学部・教授

研究者番号：00235334

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)：Hippo経路関連分子YAP1とApoEのダブルノックアウトマウスを用いて、腹部大動脈瘤形成におけるYAP1の生理的な役割を検討した。YAP1ノックアウトマウス(YAP1-KO)は、コントロールマウスと比較して、腹部大動脈径ならびに発生率、エラスチンの分解、および線維化を有意に抑制した。生理的パラメータとして、YAP1-KOはコントロールと比較し、血圧の変化に影響はなかったが、総コレステロールを有意に減少させた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腹部大動脈瘤は、腹部大動脈径が拡大し、最終的には破裂を引き起こす生命を脅かす疾患である。腹部大動脈瘤の治療は、ステントグラフ内挿術や人工血管置換術などの外科的出術に限られており、これら外科的な手術後に、ある一定数の患者が再び、瘤が形成されるなどの問題がある。このため、腹部大動脈瘤に対する治療・予防薬の開発が急務である。本研究結果により、YAP1が腹部大動脈瘤の新たな治療標的となりうることを示され、腹部大動脈瘤の新たな創薬に繋がることを期待される。

研究成果の概要(英文)：We investigated the physiological role of YAP1 in abdominal aortic aneurysm using mice lacking the Hippo pathway-related molecules, YAP1 and ApoE (YAP1-KO). YAP1-KO mice exhibited significant inhibition of aneurysm enlargement, incidence, elastin degradation, and fibrosis compared to the control group. As a physiological parameter, YAP1-KO mice showed no effect on blood pressure but significantly reduced total cholesterol compared to the control group.

研究分野：薬理学

キーワード：腹部大動脈瘤 血管平滑筋細胞 YAP1 エラスチン 炎症

1. 研究開始当初の背景

腹部大動脈瘤は、無症状のまま腹部大動脈径が進行的に拡張して形成され、巨大化した瘤が破裂し大出血を引き起こすと、その救命率は極めて低い。我が国では、65歳以上で腹部大動脈瘤の有病率 15-20%に上り、ますます増加することが懸念されている。現在、腹部大動脈瘤の治療は、ステントグラフト内挿手術などの手術に限られており、また術後にも再び瘤の形成が観察される患者が 10%程度報告されている。そのため、瘤の破裂に対して著効をもたらす治療薬・予防薬の開発が切望されている。血管中膜を構成する血管平滑筋細胞は、血管の構造的維持に極めて重要であり、腹部大動脈瘤の形成・破裂には、血管平滑筋細胞の細胞死が関与することが報告されている。また、瘤部には炎症性細胞の集積がみられることから、慢性的な炎症が腹部大動脈瘤の病態をさらに悪化させる主要な要因となることが推察されており、腹部大動脈瘤の形成・破裂の予防には平滑筋細胞の細胞死および炎症を制御することが非常に重要であると考えられる。

転写共役因子 yes-associated protein (YAP)1 は、セリン/スレオニンキナーゼである MST1/2 ならびに LAT1/2 から構成される Hippo 経路により負に制御されている。Hippo 経路が機能不全になると、YAP1 は核内へと移行し、TEAD 等の転写因子と共に、細胞の増殖・分化・死に関わる遺伝子の発現調節を担う。Hippo 経路とその関連分子 YAP1 は各種臓器の恒常性維持に重要であり、その異常はがんや心不全などの疾患に密接に関連していることが示されているが、腹部大動脈瘤形成・破裂における YAP1 の生理的役割については不明である。

これまで申請者は、血管平滑筋細胞の増殖および細胞死が関与する動脈硬化の病態形成機序を明らかにする中で、YAP1 が血管平滑筋細胞におけるストレス誘導性細胞死を抑制することを見出した (Takaguri et al., *Eur J Pharmacology* 2017)。このことから、YAP1 が腹部大動脈瘤の形成に関与している可能性が示唆される。

2. 研究の目的

本研究では、平滑筋特異的に YAP1 をノックアウトしたマウスを用いて、腹部大動脈瘤の形成における YAP1 の生理的な役割を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

腹部大動脈瘤形成における YAP1 の生理的意義の検討

ApoE 欠損マウスにバッククロスした平滑筋特異的 YAP1 ノックアウトマウスを作製し、10 週齢のマウスに高脂肪食負荷に加えて、浸透圧ポンプを用いアンジオテンシン (100ng/kg/min) を 28 日間投与する腹部大動脈瘤モデルを作製した。腹部大動脈瘤の発症率、最大動脈径(mm)、弾性繊維 (エラスチン) の分解の程度および線維化について検討した。

4. 研究成果

腹部大動脈瘤形成における YAP1 の生理的意義の検討

生理的パラメーターについては、心拍数はどの群も変化しなかったが、収縮期血圧は saline 投与群と比較し、アンジオテンシン +高脂肪食 (Ang +HFD) 群では有意に増加し、Ang +HFD 群間 (コントロールと Ang +HFD) では変化はなかった。また、総コレステロールは、saline 群と比較し、Ang +HFD 群では有意に増加したが、Ang +HFD 群間で比較すると、コントロール群に比べ YAP1-KO マウスでは、有意に総コレステロールが抑制された (図 1)。

腹部大動脈径ならびに発生率では、Ang +HFD 群のコントロールマウスでは saline 群と比べ、有意な増加を示し、Ang +HFD 群間で比較すると、コントロールマウスに比べ、YAP1-KO では有

意に減少した(図2)。さらに、saline 群と比較し、Ang +HFD 群では顕著なエラスチン分解が認められたが、Ang +HFD 群間の比較では、コントロールマウスと比較し、YAP1-KO マウスではエラスチンの分解が抑制されていた(図3)。

最後に、saline 群と比較し、Ang +HFD 群のコントロールでは有意な線維化が認められたが、Ang +HFD 群間の比較では、コントロールマウスと比較し、YAP1-KO マウスでは線維化が有意に抑制されていた(図4)。

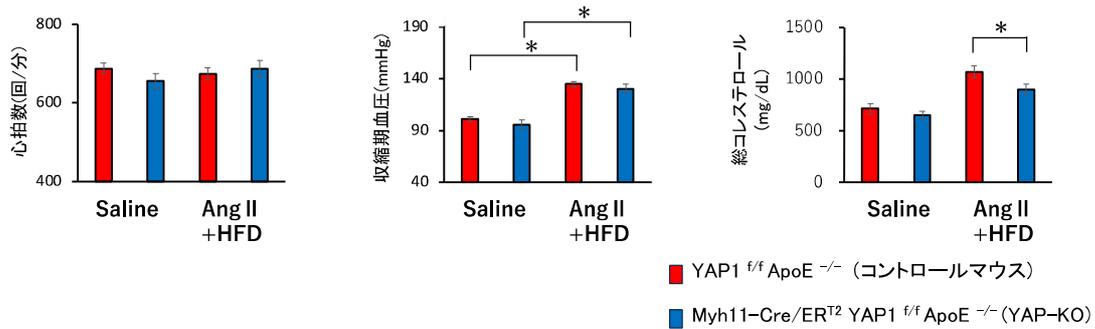


図1. 生理的パラメーター

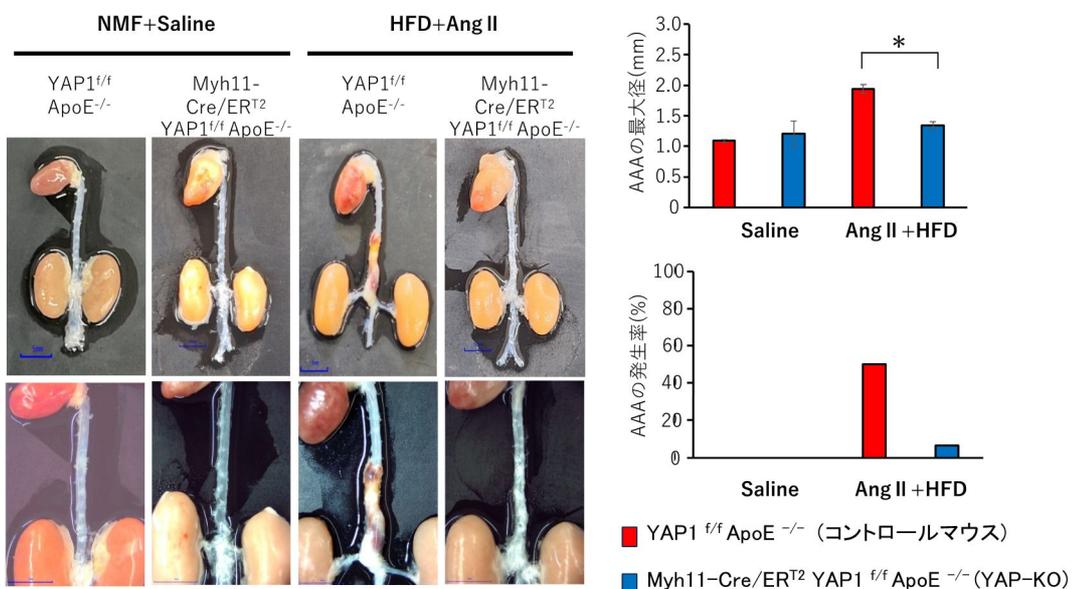


図2. 腹部大動脈瘤の最大径と発生率

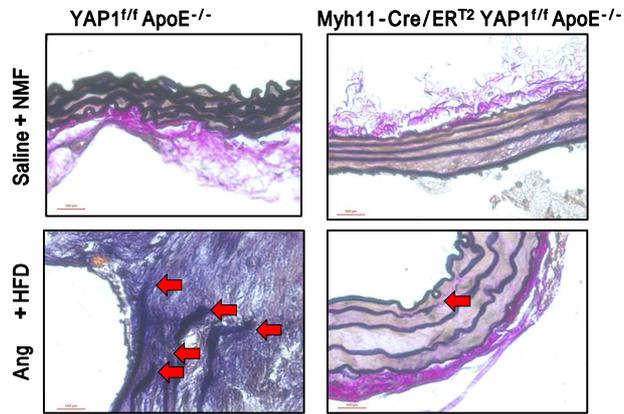


図3. エラスチン染色

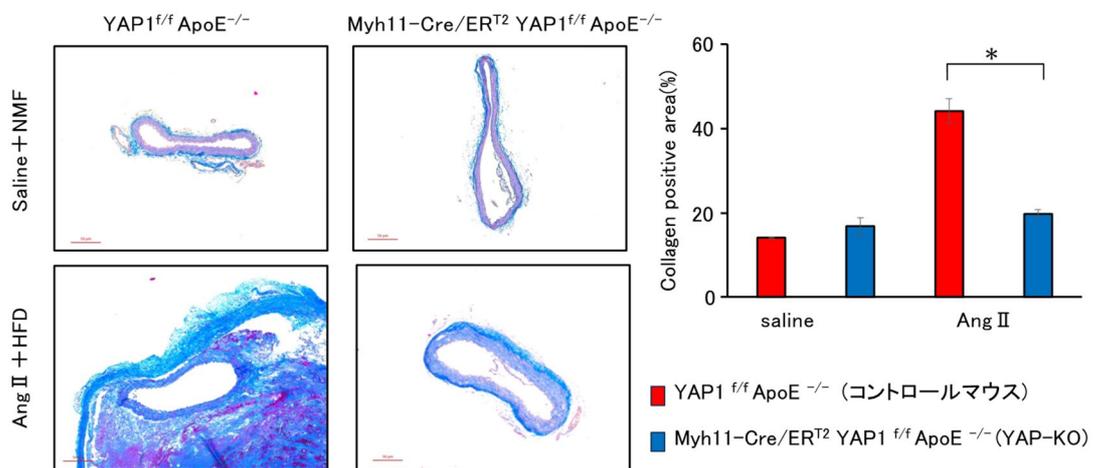


図4. マッソントリクローム染色

以上より、YAP1 は腹部大動脈瘤の新たな治療標的となりうることを示唆され、今後、詳細な分子メカニズムの解明を目指して研究を進めていきたい。

<引用文献>

Takaguri A, Kubo T, Mori M, Satoh K. The protective role of YAP1 on ER stress-induced cell death smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol.* 815:470-477. 2017.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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	高栗 郷 (TAKAGURI AKIRA) (90623710)	北海道科学大学・薬学部・准教授 (30108)	

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