

細胞マトリクスを介した血管壁のメカノトランスダクション機構の解明

山城義人

筑波大学 生存ダイナミクス研究センター

【研究の背景と目的】

血管壁は絶えずメカニカルストレス(血圧や血流による血行力学的応力)に晒されており、その制御機構の破綻が血管病態の根本原因ではないかと注目されている。細胞が外力を感知し、応答する仕組み(メカニカルストレス応答)とそのシグナル伝達(メカノトランスダクション)は、細胞接着斑または細胞表面受容体を介して細胞内に伝搬されるが、その制御メカニズムの詳細は明らかになっていない。そこで本研究では、血管のメカノトランスダクション機構における細胞外マトリクスの役割と、血管病態発症の分子メカニズムを明らかにすることを目的として遂行した。

【方法と結果】

始めに、ラット血管平滑筋細胞を用いて周期的伸展刺激(20% strain, 1.0Hz, 20 時間)において分泌されるタンパク質を網羅的に解析し、Thbs1を含む85種類のタンパク質を同定した。大動脈瘤病変で過剰に発現している先行研究の結果からThbs1の役割に注目し、分泌されたThbs1が細胞膜上のIntegrin $\alpha v \beta 1$ に結合し、接着斑の活性化やアクチンフィラメントの配向といった伸展刺激応答を制御することを見出した。免疫染色、原子間力顕微鏡を用いた測定から、Thbs1欠損細胞では伸展刺激応答における接着斑の活性化が誘導されず、細胞骨格を形成するアクチンフィラメントの配向が崩れ、細胞張力が減少していることを明らかにした。Thbs1が誘導する細胞内のシグナル伝達経路を特定するために、遺伝子発現解析(RNA-seq)を行った。器官のサイズや細胞増殖に関わる転写調節因子Yes-associated protein(YAP)の標的遺伝子の発現が、Thbs1欠損細胞では伸展刺激後も抑制されること、伸展刺激によるYAPの核内移行(活性化)にはThbs1が必須であることを見出した。また、YAPの核内移行は、Thbs1のIntegrin $\alpha v \beta 1$ への結合と、低分子量Gタンパク質Rap2の不活性化を伴って、Hippo経路依存的に制御されていることが示唆された。さらに、Thbs1欠損マウスは、横行大動脈縮窄術(TAC)による圧負荷により、血管の破裂・乖離を引き起こすこと、Thbs1/Integrin/YAPのシグナル伝達経路が、血管狭窄時の新生内膜細胞の増殖を制御することを明らかにした¹⁾。さらに、メカニカルストレス応答を制御する分子として、プロテアーゼ活性化型Gタンパク質共役受容体PAR-1を同定し、大動脈瘤形成に重要な役割を担うことを報告した²⁾。これらの成果を踏まえ、血管壁の恒常性維持と病態形成に関与するメカノトランスダクション機構の役割を総説として発表した³⁾。上記に加え、頸動脈狭窄の原因となる新生内膜形成に内皮細胞の間葉転換機構(EndMT)が重要な役割を担うことを明らかにしている⁴⁾。EndMTにおける、Thbs1の役割は不明であるため継続研究にて検証を行う予定である。

【考 察】

細胞のメカニカルストレス応答の中心を担う転写調節因子YAPの活性化を、細胞外マトリクスThbs1が制御することを明らかにした。さらに、Thbs1が制御するYAP活性化のシグナル伝達経路は、血管壁の圧負荷応答や、狭窄に伴う新生内膜形成時の血管リモデリングに重要な働きを示すことを明らかにした。Thbs1の上流では、PAR-1が大動脈瘤形成に重要な役割を担う事を明らかにしたことから、Thbs1を介したメカノトランスダクション機構が血管病態発症の根本的な制御シグナルである可能性が示唆された。今後は、Thbs1のみならず、同定した他の細胞外マトリクスについてもそのメカノトランスダクションへの関与と血管病態への関与が明らかになると期待できる。また、細胞外マトリクスを標的とした新たな治療法開発の展開も期

待できる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

Thbs1 や Thbs1/YAP シグナルが大動脈瘤や血管狭窄のバイオマーカー、治療標的となる可能性が考えられる。また、細胞外マトリクスを標的とした新たな治療法開発の展開も期待できるが、臨床的な知見が乏しいため、ヒト検体での検証が必要である。

【参考・引用文献】

1. **Yamashiro Y***, Thang BQ, Ramirez K, Shin SJ, Kohata T, Ohata S, Nguyen TAV, Ohtsuki S, Nagayama K and Yanagisawa H*. Matrix mechanotransduction mediated by thrombospondin-1/integrin/YAP in the vascular remodeling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 117(18):9896-9905, 2020.
2. Shin SJ, Hang HT, Thang BQ, Shimoda T, Sakamoto H, Osaka M, Hiramatsu Y, **Yamashiro Y*** and Yanagisawa H*. Role of PAR1-Egr1 in the initiation of Thoracic Aortic Aneurysm in Fibulin-4 deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 40(8):1905-1917, 2020.
3. **Yamashiro Y**, Yanagisawa H. The Molecular Mechanism of Mechanotransduction in Vascular Homeostasis and Disease. *Clin. Sci.* 134(17):2399-2418, 2020.
4. **Yamashiro Y***, Ramirez K, Nagayama K, Tomita S, Kubota Y and Yanagisawa H*. Partial endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) contributes to lumen re-organization after carotid artery ligation. *BioRxiv*. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.08.13.456319>