

## 血管リモデリング進展過程における血管周囲脂肪褐色化の病態生理学的意義の解明

安達裕助

東京大学医学部附属病院 循環器内科

### 【研究の背景】

ヒト、マウスともに、血管周囲には血管周囲脂肪組織(perivascular adipose tissue; PVAT)と呼ばれる支持組織が存在していることが知られている。しかし、PVATが血管の炎症、リモデリングを制御する機構については未だ十分に分かっていない。

### 【目 的】

申請者は、マウスの血管傷害モデルを用いた分子生物学的手法に加えて、システム生物学的手法を用いた解析を行い、血管炎症とリモデリング制御における PVAT の役割を明らかにし、ヒト組織との整合性を確認することを目的に研究を行った。

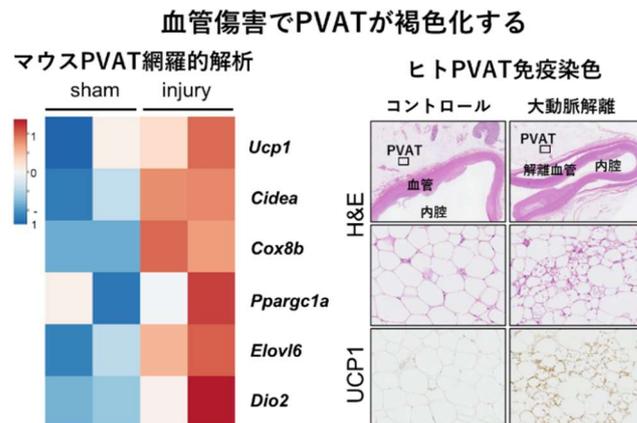
### 【方 法】

野生型マウスの大腿動脈にワイヤー擦過血管傷害を施行し、血管周囲組織を回収して網羅的遺伝子発現解析(bulk RNA-seq)を行った。*in vitro* 解析においては、マウスマクロファージ細胞株として知られている RAW264.7 細胞およびマウス PVAT 由来間質血管細胞群(stromal vascular fraction; SVF)を用いた。ヒト組織標本を用いた検討では、急性大動脈解離(acute aortic dissection; AAD)患者およびコントロール患者の大動脈標本を使用した。

### 【結 果】

#### (1)血管傷害は「PVATの褐色化」という現象を起こす

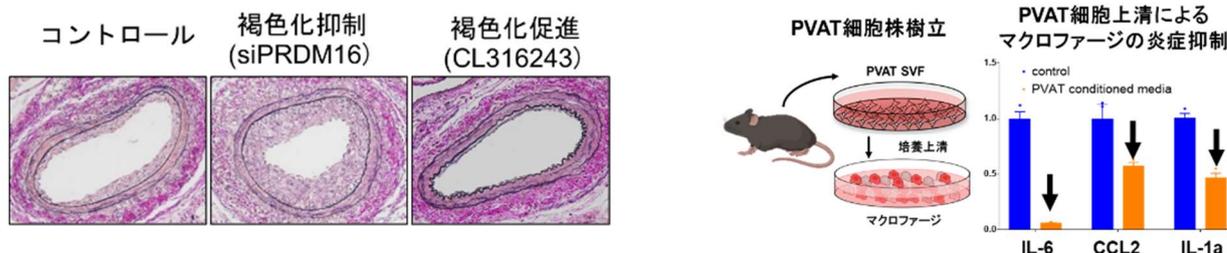
申請者はマウス組織の網羅的遺伝子発現解析(bulk RNA-Seq)の結果をもとに、血管傷害後の PVAT において褐色化と呼ばれる現象が起こっていることを新たに見出した。脂肪の褐色化は、皮下脂肪などの白色脂肪組織が様々な刺激によって褐色脂肪組織様の性質に変化する現象を指し、代表的な褐色化マーカーとしては UCP1(uncoupling protein 1)が広く知られている。申請者は、ヒトにおける急性血管傷害モデルの一つである AAD 患者の血管標本を用いた検討を行い、AAD 患者の PVAT でも褐色脂肪マーカー(UCP1)の発現が増加していることを見出した(下図)。



## (2) PVAT の褐色化はマクロファージを炎症抑制型へシフトさせ、血管炎症の早期収束に重要である

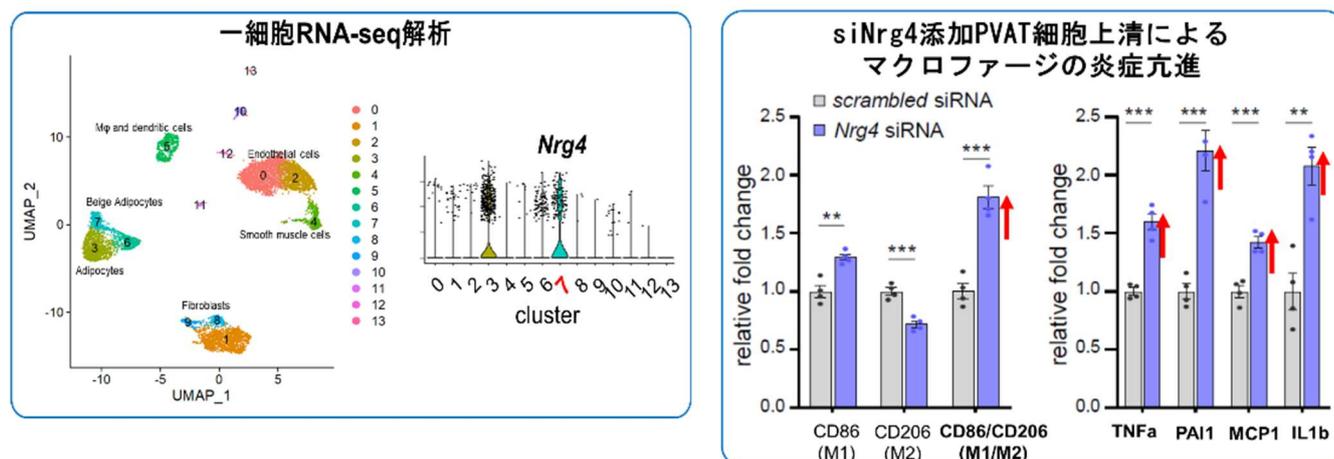
siRNA の局所導入によって、褐色化の制御因子である *Prdm16* を血管周囲組織特異的にノックダウンさせると、PVAT の褐色化が抑制されると同時に、血管傷害後の炎症と血管リモデリングが増悪した(左下図)。一方、脂肪褐色化を促す  $\beta 3$  受容体刺激薬 (CL316243) を血管周囲組織に塗布すると、血管炎症と病的血管リモデリングが抑制された(左下図)。以上から、血管傷害によって生じる PVAT 褐色化は血管傷害後の炎症の早期収束を促し、血管リモデリングを適切に制御することが示唆された。

また、申請者が樹立したマウス PVAT 細胞株(PVAT SVF)を用いた検討により、褐色化した PVAT がマクロファージ細胞の炎症性サイトカインの発現を著明に抑制することを見出した(右下図)。



## (3) 褐色化した PVAT が分泌する NRG4 がマクロファージを抗炎症型にシフトさせる

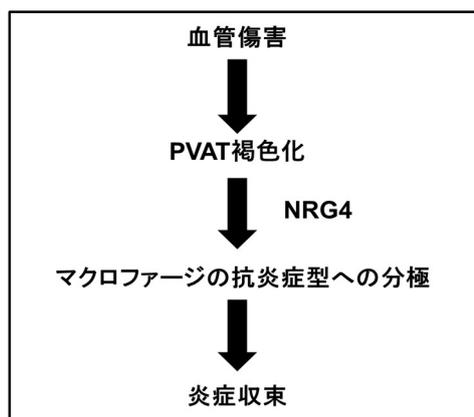
マウス脂肪組織の一細胞 RNA-seq の結果、褐色化した脂肪細胞から分泌されるアディポカインとして NRG4 を同定した(左下図)。次に、血管傷害後の PVAT (*in vivo*) および褐色化誘導した PVAT 細胞 (*in vitro*) の両方で褐色化に伴って *Nrg4* の遺伝子発現が上昇することを確認した。さらに、siRNA により *Nrg4* をノックダウンした PVAT 細胞の培養上清は、マクロファージを炎症型 (M1 型) にシフトさせ、炎症性サイトカインの発現を亢進させることが分かった(右下図)。



## 【考 察】

血管傷害は局所的な炎症を誘発し、長期間にわたる炎症は病的な血管リモデリングを引き起こす。炎症消退の主要なプロセスは、炎症型マクロファージが抗炎症型マクロファージにシフトすることによって達成されるものの、そのメカニズムは未だ十分に解明されていない。申請者らは、血管傷害が局所 PVAT の褐色化を誘発すること、PVAT の褐色化を阻害すると傷害後の内膜の肥厚と炎症型マクロファージの集積が増悪すること、逆に褐色化の促進は血管リモデリングと炎症型マクロファージの集積を抑制することを明らかにした<sup>1)</sup>(下図)。これらの知見は、PVAT の褐色化が、血管傷害後の炎症消退に極めて重要な役割を担っていることを示唆している。また PVAT の局所的な褐色化促進により、傷害後の病的な血管リモデリングが抑制されたことから、PVAT は傍分泌によって近接する動脈に直接作用し、血管傷害に対する病態生理反応を媒介することが示唆された。さらに申請者らは、褐色化した PVAT 由来の抗炎症アディポカインとして、NRG4 を同定した。NRG4 は、ErbB 受容体チロシンキナーゼを介して作用する NRG タンパク質ファミリーの一員である。最近の研究では、マクロファージ、樹状細胞、好中球などの自然免疫細胞に ErbB 受容体が発現しており、NRG4-ErbB4 経路は、炎症型マクロファージのアポ

トーンシスを促進することが報告されている<sup>2)</sup>。申請者らは、*Nrg4*をノックダウンすることで、褐色化 PVAT によるマクロファージの抗炎症型への分極作用が消失し、褐色化 PVAT の血管傷害に対する抗炎症作用がキャンセルされることを確認し、さらに、傷害を受けたヒト大動脈でも PVAT の褐色化という現象が起きていることを捉えた<sup>1)</sup> (下図)。



#### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

動脈血管が傷つくと、血管周囲脂肪組織に褐色化が起こり、褐色化した血管周囲脂肪組織は抗炎症物質(ニューレグリン4)を分泌して、血管傷害後に起こる炎症が過剰になりすぎないように適切にコントロールしていることが本研究により明らかとなった。今後は、血管周囲脂肪組織の機能をターゲットにした動脈硬化性疾患の新しい治療法の開発が期待される。

#### 【参考・引用文献】

- 1 Adachi, Y. *et al.* Beiging of perivascular adipose tissue regulates its inflammation and vascular remodeling. *Nat Commun* **13**, 5117, doi:10.1038/s41467-022-32658-6 (2022).
- 2 Schumacher, M. A. *et al.* ErbB4 signaling stimulates pro-inflammatory macrophage apoptosis and limits colonic inflammation. *Cell Death Dis* **8**, e2622, doi:10.1038/cddis.2017.42 (2017).