

インテグリン $\alpha 1$ に着目した腹部大動脈瘤の病態機序解明と新規治療法の開発

網岡尚史

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 循環器内科学分野

【研究の背景】

腹部大動脈瘤 (AAA: Abdominal Aortic Aneurysm) は、50 歳以上の男性の約 4-8% に認められる比較的頻度の高い疾患である一方、破裂時には突然死を来す致命的病態である^{1,2)}。β 遮断薬など一部の内服薬により AAA の拡大抑制が示唆されているものの、十分なエビデンスは確立されておらず、確固たる内科的治療法はいまだ存在しない。血管内治療 (EVAR) においても、解剖学的不適応、グラフトの経年劣化、エンドリークによる再拡大、感染などの問題点が指摘されている。したがって、AAA の進展や破裂を根本的に抑制するためには、病態機序に基づく新規治療戦略の開発が不可欠である。

インテグリンは、2 つのサブユニットからなる二量体受容体として細胞外マトリックス (ECM) と結合し、細胞増殖や生存に関わる多様なシグナル伝達を制御する。すでに複数のインテグリン阻害抗体が臨床応用され、各種疾患の治療に用いられている^{3,4)}。

【目 的】

インテグリンが AAA の形成および増大に関与するかを明らかにし、関与するインテグリンのサブタイプとその分子学的機序を解明することで、AAA に対する新たな治療戦略の基盤を構築することを目的とした。

【方 法】

高脂血症マウスにアンギオテンシン II (AngII) を持続皮下注射することで AAA モデルを作製した。単一細胞 RNA シークエンス (scRNA-seq) 解析により、大動脈を構成する各細胞におけるインテグリンの発現サブタイプおよび AAA におけるインテグリン関連パスウェイの挙動を網羅的に解析した。さらに、注目したインテグリンのサブタイプについてノックアウトマウスを作製し、AAA に及ぼす影響とその分子学的機序を検討した。

【結 果】

まず、AAA モデルマウス大動脈を用いた scRNA-seq の Public data (GSE186865) を収集・再解析した⁵⁾。その結果、平滑筋細胞 (SMC) における収縮型から分泌・増殖型への表現型変換 (phenotypic modulation) に加え、インテグリンシグナルの亢進を認めた (unpublished data)。β 1 サブユニットと二量体を形成するインテグリン α 1 (*Itga1*) は大動脈において豊富に発現しており、次に *Itga1* の AAA への関与に着目した検討を行った。

Itga1 の全身性ノックアウトにより AAA の破裂は有意に抑制された。AngII 投与後に生存したマウスの腹部大動脈径には、野生型 (WT) と *Itga1* ノックアウト (KO) との間で有意差は認められなかったが、KO マウスでは径の拡大を認めながらも破裂を免れた個体が複数認められた。

さらに、qPCR 解析により KO マウスの AAA 組織では *Tnfa* 発現が有意に抑制されていた。また、AngII 誘導 AAA において MMP9 活性も KO マウスで有意に低下していた。ECM の主要成分であるエラスチン線維の染色では、WT で認められた AngII による著明な線維断裂が、*Itga1* の KO により軽減されていた。

【考 察】

AngII は細胞表面受容体 AT1aR に結合し、MAPK や IKK などのシグナル伝達系を介して NF- κ B の核内移行を促進し、TNF 産生を誘導する。TNF は代表的な炎症性サイトカインであり、マクロファージの M1 型分化や MMP9 分泌を介して ECM 破壊を促進し、AAA の形成および破裂に関与することが知られている。本研究の結果は、*Itgal* 欠損が AAA 大動脈壁において *Tnfa* 発現および MMP9 活性を強力に抑制したことを、この *Tnfa*-MMP9 軸の抑制として説明し得る可能性を示唆する。

しかし、実際に SMC における *Itgal* が直接的にどの程度寄与しているのか、また *Tnfa* 発現がどのような分子機序で制御されているのか、さらに SMC 以外の細胞への影響を介して AAA 形成にどのように関与するのかは未解明である。現在、Cre-LoxP システムを用いた SMC 特異的 *Itgal* ノックアウトマウスを用いた検討を進行中であり、scRNA-seq 解析を含む多面的解析により、SMC *Itgal* を起点とした大動脈内細胞間ネットワークの制御機構を *Tnfa* を軸に詳細に検討し、AAA の形成・破裂を抑制する特異的分子標的の同定と低侵襲な創薬開発につなげることを目指している。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究は、これまで AAA において十分に注目されてこなかったインテグリンに着目した点に独自性がある。特に、*Itgal* 欠損により AAA が形成されても破裂が抑制された点は極めて重要である。臨床的には、AAA 治療の主眼は発症予防よりも、既存 AAA の拡大および破裂の抑制に置かれることが多い。これらを踏まえると、*Itgal* を標的とした治療は、AAA 拡大抑制のみならず、外科的介入が困難な症例における破裂死亡の低減につながる、新たな治療選択肢となる可能性を有している。

【参考・引用文献】

1. Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9345):1531-1539.
2. Kim LG, P Scott RA, Ashton HA, Thompson SG; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. A sustained mortality benefit from screening for abdominal aortic aneurysm. *Ann Intern Med*. 2007;146(10):699-706.
3. Morrow SA, Clift F, Devonshire V, et al. Use of natalizumab in persons with multiple sclerosis: 2022 update. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;65:103995.
4. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(3):562-572.e12.
5. Qian W, Hadi T, Silvestro M, et al. Microskeletal stiffness promotes aortic aneurysm by sustaining pathological vascular smooth muscle cell mechanosensation via Piezo1. *Nat Commun*. 2022;13(1):512.