

最新研究の紹介

血管平滑筋のRhoAはMAP4K4の活性を制御して腹部大動脈瘤の発生を抑制する

論文タイトル

Vascular smooth muscle RhoA counteracts abdominal aortic aneurysm formation by modulating MAP4K4 activity

掲載誌

Communications Biology. 2022; 5: 1071.

[10.1038/s42003-022-04042-z](https://doi.org/10.1038/s42003-022-04042-z)

執筆者

Md Rasel Molla, Akio Shimizu, Masahiro Komeno, Nor Idayu A. Rahman, Joanne Ern Chi Soh, Le Kim Chi Nguyen, Mahbubur Rahman Khan, Wondwossen Wale Tesega, Si Chen, Xiaoling Pang, Miki Tanaka-Okamoto, Noriyuki Takashima, Akira Sato, Tomoaki Suzuki, Hisakazu Ogita

(太字は本学の関係者)

論文概要

腹部大動脈瘤とはその名の通り、腹部を走行する大動脈が膨らんで瘤ができる病気ですが、いったん瘤が裂けてしまうと、救命は困難で非常に危険な病気です。一方、腹部大動脈瘤の発症メカニズムについては不明な点が多く残されています。

本研究では腹部大動脈瘤の手術をした患者さんのサンプルで、病変部位では健常部位と比べてRhoAの発現が低下していることを見出しました(図1)。このことが腹部大動脈瘤の発生に関係するかどうか調べるため、大動脈の主要な細胞である平滑筋細胞でRhoAの発現を欠失させた遺伝子改変マウスを作製しました。このマウスでは薬剤刺激により容易に腹部大動脈瘤が生じました(図2)。

薬剤刺激後、マウス大動脈を摘出して実験を行いました。その結果、RhoAが欠失したマウスの大動脈は引っ張り抗力に対して弱くなっており、さらに、マクロファージなどの炎症細胞が大動脈壁内に多く入り込んでいました(図3)。これらの影響によりRhoA欠失マウスの大動脈は脆くなっていると考えられました。

RhoA欠失マウスの大動脈を分子レベルで解析すると、組織の炎症などに関係する分子MAP4K4が過剰活性化(リン酸化)していることが分かりました(図4A)。このことは、腹部大動脈瘤の患者さんのサンプルでも認められました(図4B,C)。一方、MAP4K4の過剰活性化を抑制する化合物DMX-5804を投与すると、RhoA欠失マウスでも薬剤刺激による腹部大動脈瘤が生じにくくなりました。今回解明した腹部大動脈瘤発症の分子メカニズムの概略を図5に示します。

A ヒト腹部大動脈のRhoA染色

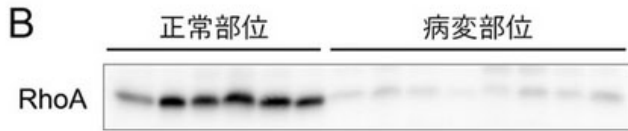
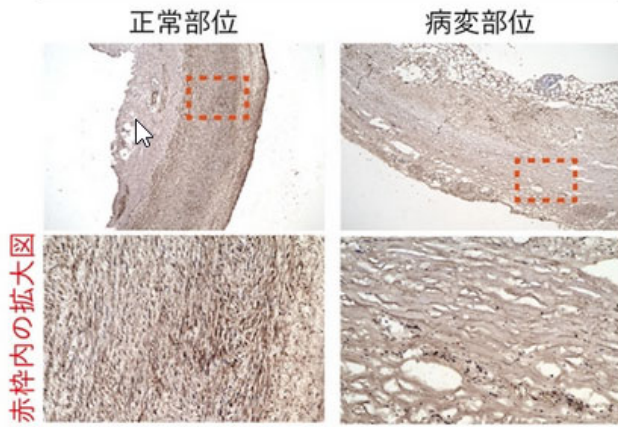


図 1. 腹部大動脈瘤手術時摘出サンプルの解析

A. RhoA の組織染色写真。病変部位では大動脈組織の一部が破綻していると共に、RhoA の発現（黒茶色の染色）がほとんど見られない。

B. RhoA のウェスタンブロットティング。正常部位 6 サンプルと病変部位 8 サンプル。

マウス腹部大動脈のヘマトキシリン-エオジン染色

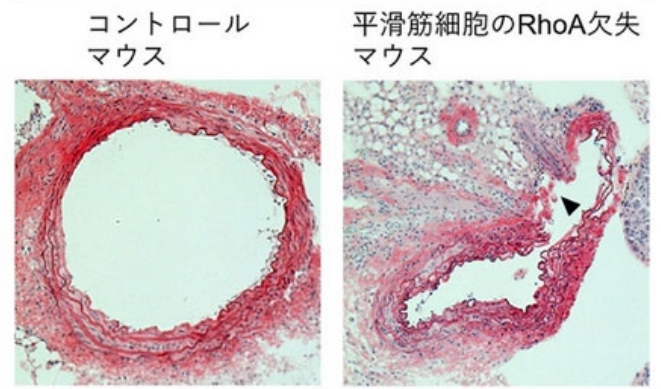
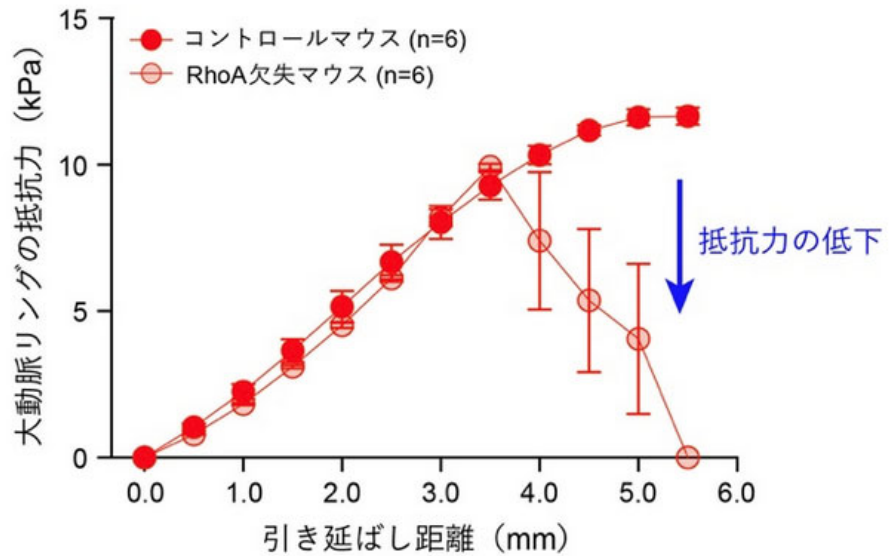
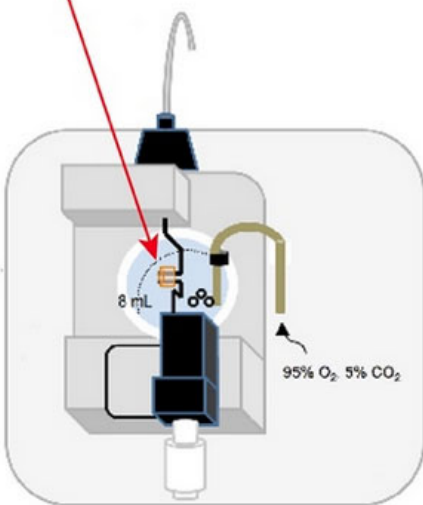


図 2. マウス腹部大動脈のヘマトキシリン-エオジン染色

薬剤刺激（アンジオテンシン II および β -アミノプロピオニトリルを 4 週間継続投与）をしても、コントロールマウスの腹部大動脈は多くが正常であったが、平滑筋細胞で RhoA を欠失させたマウスの腹部大動脈では大動脈瘤が見られ、一部で、大動脈瘤が破裂（矢頭部位）しているものもあった。

A 輪切りにしたマウス腹部大動脈



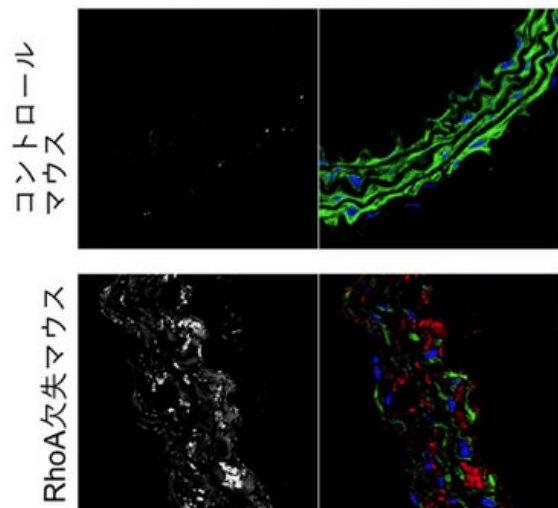
<大動脈リングの抵抗力測定装置の模式図>

図 3. マウス腹部大動脈サンプルの解析

A. マウスから摘出した腹部大動脈を輪切りにした大動脈リングの抵抗力を測定。平滑筋細胞で RhoA を欠失させたマウスの大動脈リングでは引っ張り抗力に対する抵抗力が顕著に低下していた。

B. 腹部大動脈組織の免疫染色写真。F4/80 は大動脈組織内に侵入してきたマクロファージを示す。RhoA 欠失マウスの大動脈では多くのマクロファージの侵入を認めた。また、コントロールマウスの大動脈では F-アクチンがきれいに染色されたが、RhoA 欠失マウスの大動脈では F-アクチン染色は途切れ途切れになっており、組織のダメージが見られた。

B F4/80 F4/80/F-アクチン/核



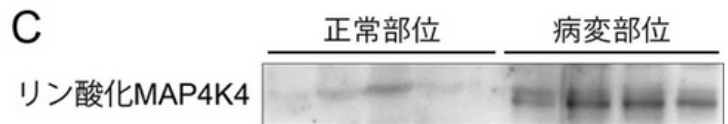
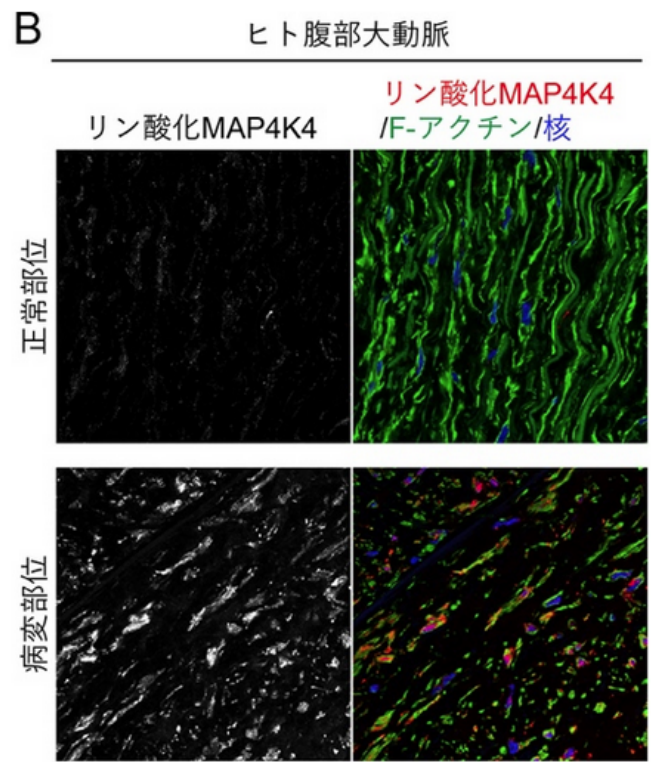
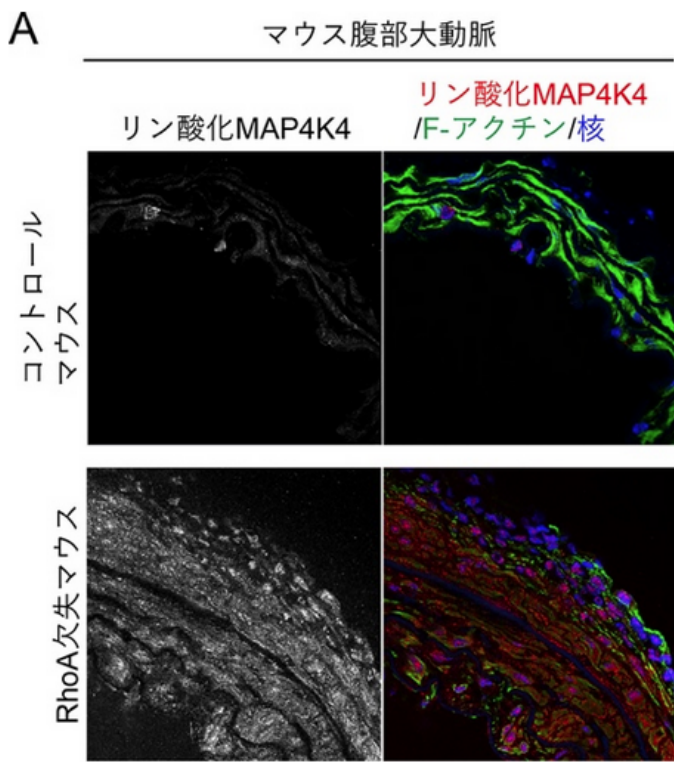
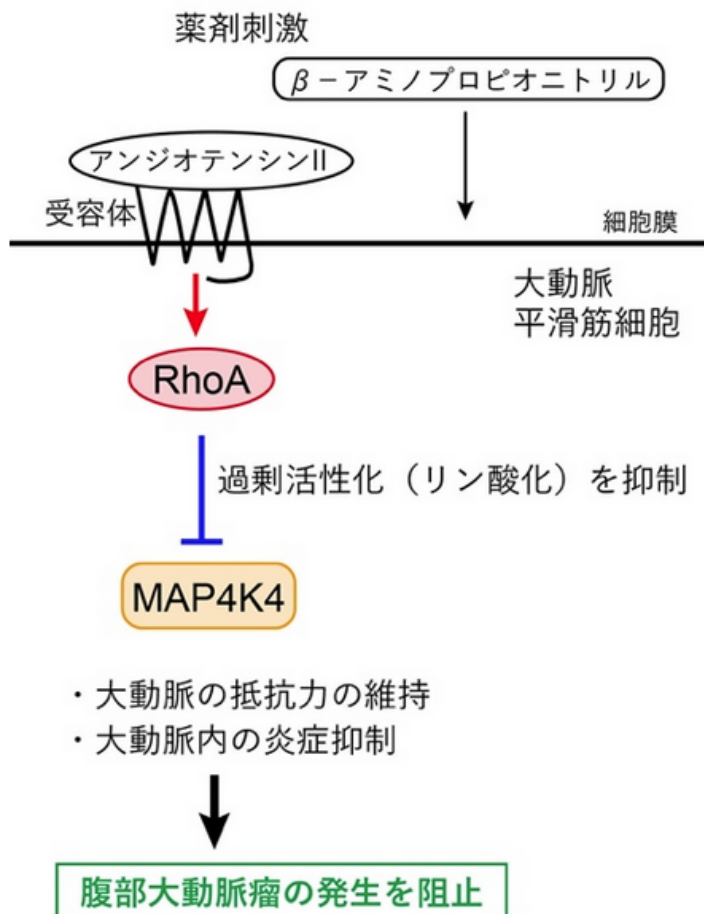


図 4. マウスおよびヒト腹部大動脈サンプルの解析

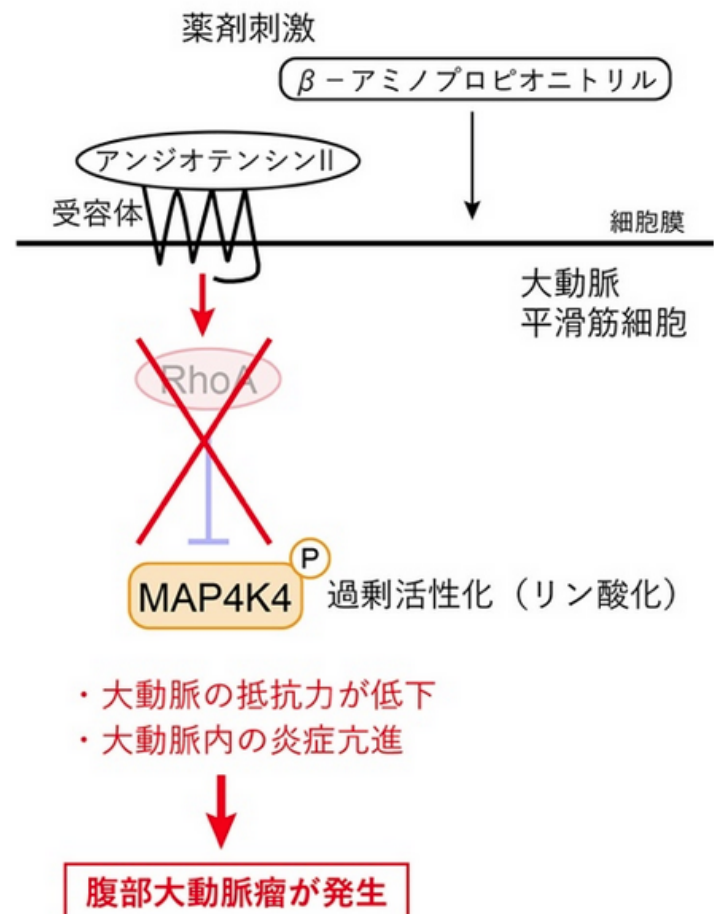
A, B. マウス (**A**) とヒト (**B**) 腹部大動脈組織の活性化 (リン酸化) MAP4K4 の免疫組織染色写真。RhoA 欠失マウス腹部大動脈やヒト腹部大動脈瘤病変部位で MAP4K4 が過剰活性化していた。

C. ヒト腹部大動脈組織での活性化 (リン酸化) MAP4K4 のウェスタンブロットティング。正常部位と病変部位それぞれ 4 サンプル。

大動脈平滑筋細胞で **RhoA** が存在する場合



大動脈平滑筋細胞で **RhoA** が存在しない場合



文責

生化学・分子生物学講座（分子病態生化学部門） 扇田 久和