

2011. 4. 21

New Insight from Basic Research

## Marfanの大動脈瘤形成抑制に、なぜARBが有効か

TGF $\beta$  シグナルを介した病態とARBの作用機序が明らかに

古川 哲史＝東京医科歯科大学

1 2 次へ&gt;&gt;

マルファン症候群は、細胞外基質蛋白であるfibrillin 1の遺伝子 (*Fbn1*) 変異を原因とする遺伝性疾患であり、心血管系では大動脈瘤とこれに伴う大動脈弁閉鎖不全症を伴う。炎症性サイトカインの1つである形質転換増殖因子 $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$  ; TGF $\beta$ ) が病態発現にかかわることが明らかとなり、TGF $\beta$  の中和抗体や、シグナル伝達系でTGF $\beta$  の上流に位置するアンジオテンシンII受容体1型(AT1R) 活性のアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB) による制御が治療法として有効であることが示唆されている。

4月15日、Science誌にside-by-sideで発表された同一グループによる以下の2つの論文から、TGF $\beta$  シグナルを介する病態発現メカニズムとARBの作用機序が明らかとなった。

(1) Noncanonical TGF $\beta$  signaling contributes to aortic aneurysm progression in Marfan syndrome mice. (Holm TM, et al. Science. 2011;332:358-61.)

(2) Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism. (Habashi JP, et al. Science. 2011;332:361-5.)

細胞外基質蛋白fibrillin 1はサイトカインTGF $\beta$  を細胞外でトラップすることにより、TGF $\beta$  シグナルの強度を調節する。fibrillin 1遺伝子である*Fbn1*変異、あるいはTGF $\beta$  シグナルが過剰になると、マルファン症候群の表現型がもたらされる(最近、TGF $\beta$  受容体2型[TGF $\beta$  R2] 遺伝子[*TGFBR2*] の変異によるマルファン症候群も報告されている)。

TGF $\beta$  のシグナル伝達には、一般的なcanonical pathwayと、non-canonical pathwayとがある。canonical pathwayはsmadシグナルを介しており、受容体にTGF $\beta$  が結合すると、受容体型smad (smad2あるいはsmad3) とコモンsmadであるsmad4が複合体を形成する。このsmad複合体が核内に移行し、ターゲット遺伝子であるconnective tissue growth factor (CTGF) やplasminogen activator inhibitor 1 (PAI 1) の転写を活性化する(図1)。

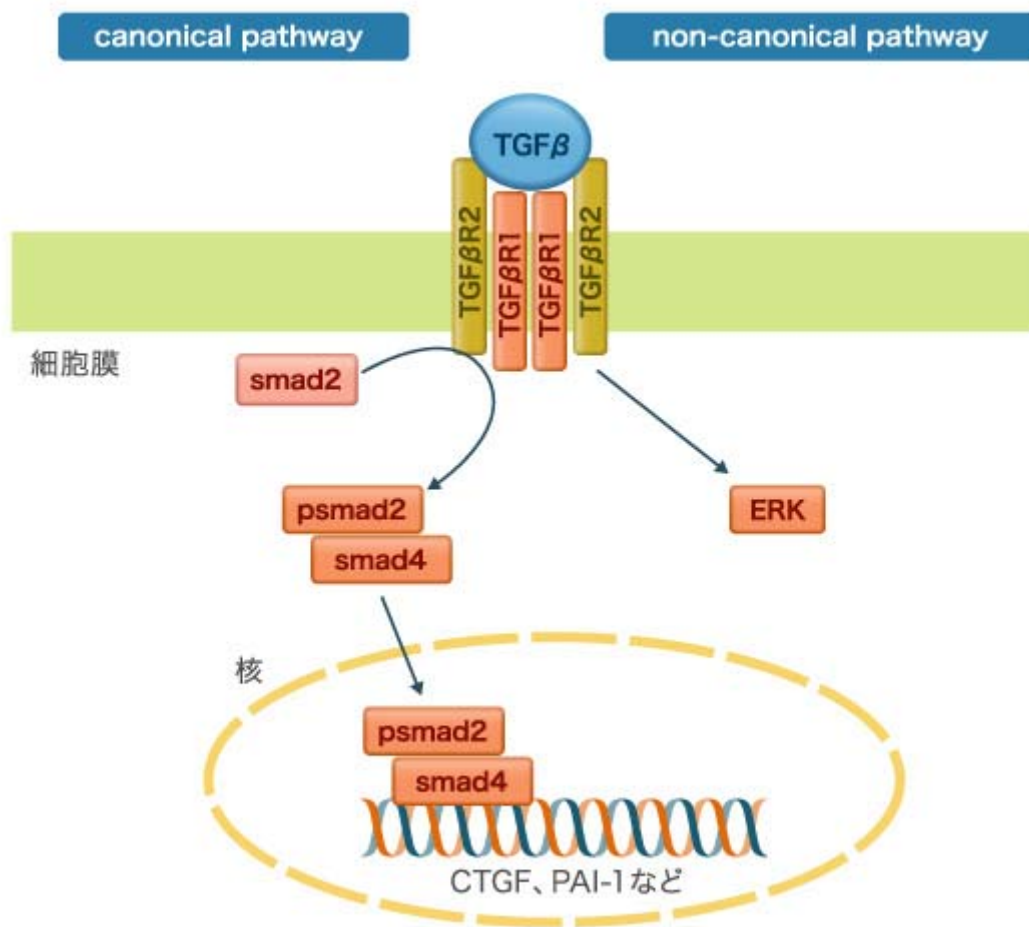


図1 TGFβのシグナル伝達系に存在する2つの経路 (canonical pathway、non-canonical pathway)

最近、このcanonical pathwayに加えてnon-canonical pathwayとして、ERK、JNK、p38などのMAPキナーゼシグナルを介する経路の存在が示された。だが、マルファン症候群における大動脈瘤形成に対する、TGFβのnon-canonical pathwayの関与の有無は不明だった。

2011. 4. 21

New Insight from Basic Research

## Marfanの大動脈瘤形成抑制に、なぜARBが有効か

TGF $\beta$  シグナルを介した病態とARBの作用機序が明らかに

古川 哲史＝東京医科歯科大学

◀前へ 1 2

この疑問に対して今回取り上げた2論文では、*Fbn1*変異を持つマルファン症候群モデルマウスを用いて検討し、以下の結果を得た。

- *Fbn1*変異マウスでは、smad2とERKの両者の活性化(リン酸化)が起きていたが、JNKとp38のリン酸化は野生型と差がなかった。
- ERKの阻害薬により、大動脈径の拡大はほぼ完全に抑制された。
- *Fbn1*変異マウスでJNKの活性化は見られなかったが、JNK阻害薬により部分的に大動脈径の拡大が抑制された。

以上より、マルファン症候群における大動脈瘤形成には、TGF $\beta$ のnon-canonical pathwayにおけるERK、および部分的にJNKが関与していることが明らかとなった。

### ACE阻害薬では大動脈径拡張を抑制できず

臨床的に特に注目されるのが、論文(2)におけるARBとACE阻害薬の作用の違いである。ARBのロサルタンは*Fbn1*変異マウスにおける大動脈径の拡張を非常に強力に抑制したが、ACE阻害薬のエナラプリルは抑制しなかった。

AT2受容体(AT2R)刺激は、TGF $\beta$ によるERK活性化を抑制する。ARBはAT1Rを特異的に抑制するので、AT2RによるERK抑制が維持され、ERK活性が強力に抑制される。

だがACE阻害薬はアンジオテンシンII(Ang II)の産生を抑制するので、AT2RによるERK抑制も抑えてしまうことから、ERK活性は維持される。このAT2Rを介したERKに対する作用の違いが、両薬物の大動脈瘤治療効果に対する違いの原因と考えられる(図2)。

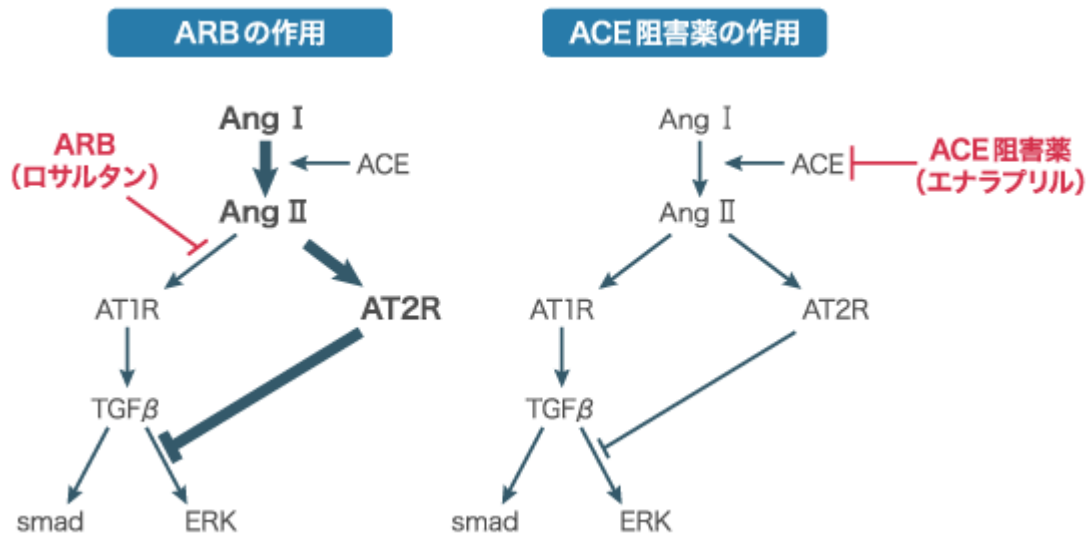


図2 ARBとACE阻害薬の作用の違い(ARBはAT2Rの作用を増強するが、ACE阻害薬は抑制する)

動脈硬化を主因とする非マルファン症候群大動脈瘤や解離性大動脈瘤でも、TGF $\beta$ シグナルの異常や遺伝子多型の関与が報告されている。この点も踏まえると、本論文は大動脈瘤、解離性大動脈瘤の治療に新たな展開の可能性を提示する基礎研究であり、今後の臨床試験の動向が注目される。