

大動脈瘤・解離の発症・進展におけるKrüppel-like factor 5 (KLF5) の役割の解明と治療戦略の開発

研究者氏名 ☐ ☐ 特任研究員 詹 紅
日本所属機関 ☐ ☐ 東京大学附属病院循環内科
共同研究者名
中国研究者氏名 ☐ ☐ 教授 鄭 斌
中国所属機関 ☐ ☐ 河北医科大学

要 旨

大動脈瘤は大動脈の局所的な拡張が持続進行し、遂に破裂に至る疾患である。最近の報告では、KLF 因子群（KLF15 等）はその形成を抑えることである。同転写因子の一つである KLF5 は心臓リモテリングや動脈硬化を制御していることが示唆されている。しかし KLF5 の大動脈瘤・解離発症における役割はまだ不明である。本研究では KLF5 のマクロファージ特異的ノックアウトマウスを用いて、大動脈瘤リモリングにおける KLF5 の役割を明らかにする目的とした。

アンジオテンシンⅡの持続投与（AⅡと塩化カルシウム）による大動脈瘤のモデルを樹立した。さらに、マクロファージ中の KLF5 及び MicroRNA-155 を阻害することで、アンジオテンシンⅡ刺激による大動脈瘤の病変形成及び進行を抑えたことが明らかにした。

本研究では、心血管系疾患、特に大動脈瘤において、KLF5 及び MicroRNA-155 の標的遺伝子の阻害・調節による大動脈瘤進行抑制の新規治療法に結び付くことが期待できる。

Key Words 大動脈瘤、KLF5、マクロファージ、MicroRNA-155

緒 言：

大動脈瘤は大動脈の局所的な拡張が持続進行し、遂に破裂に至る疾患である。最近の報告では、KLF 因子群（KLF15 等）はその形成を抑えることである。同転写因子の一つである KLF5 は心臓リモテリングや動脈硬化を制御していることが示唆されている。しかし KLF5 の大動脈瘤・解離発症における役割はまだ不明である。本研究では KLF5 のマクロファージ特異的ノックアウトマウスを用いて、大動脈瘤リモリングにおける KLF5 の役割を明らかにする目的とした。

対象と方法：

対象：KLF5 のマクロファージ特異的ノックアウトマウス、microRNA-155 ノックアウトマウス

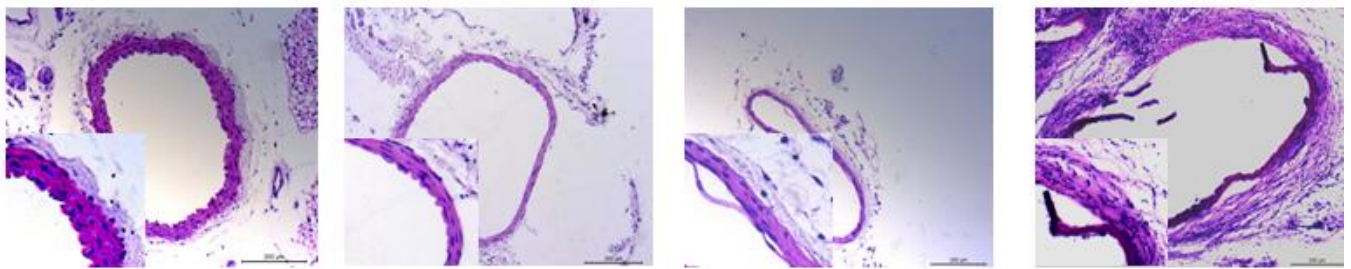
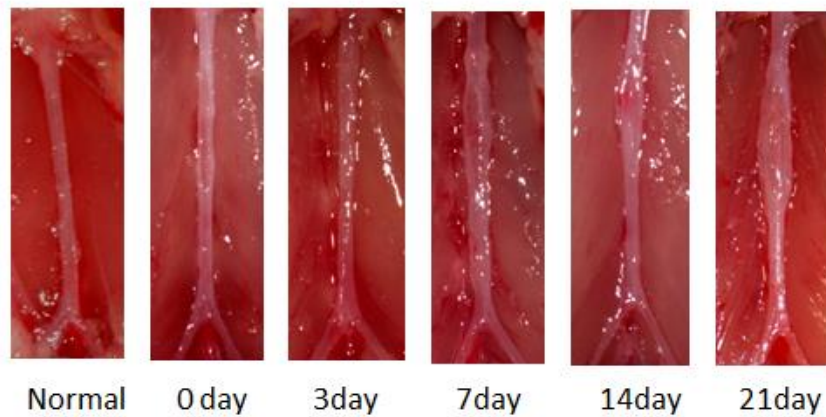
方法：AⅡ刺激（AⅡと塩化カルシウム）による大動脈瘤のモデル

結 果：

1) 大動脈瘤・解離モデル（アンジオテンシンⅡと塩化カルシウム刺激による）の確立

C57BL/6 マウスを用いて、大動脈瘤・解離モデル（アンジオテンシンⅡと塩化カルシウム刺激による）を確立した（図 1 上）。更に、アンジオテンシンⅡ持続投与および塩化カルシウム刺激による大動脈瘤モデルにおいて、通常マウスとの差異を形態学的・組織病理学的に調べた。大動脈の弾性線維の破綻がみられた（図 1 下）。

図1



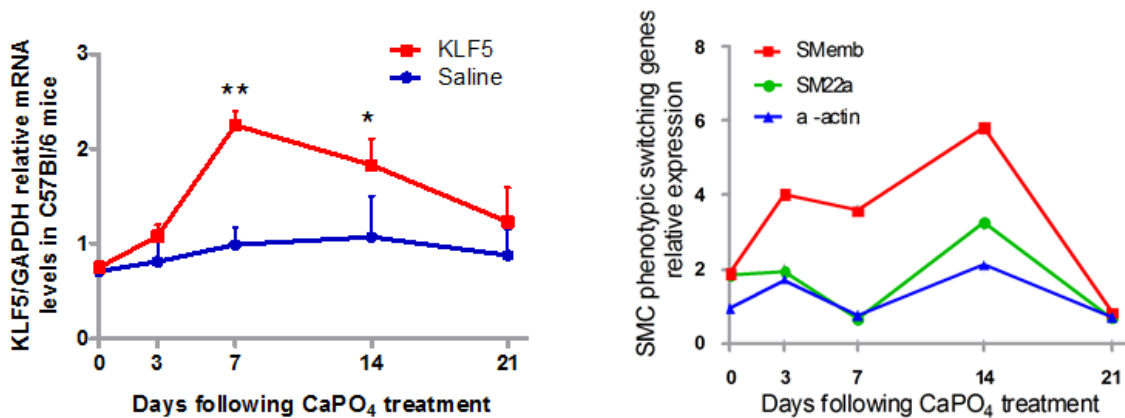
HE stain of aortas exposed to CaPO₄ on postoperative day 0, 3, 7, 14.

2) マクロファージKLF5の大動脈瘤・解離形成における重要性の検討

a) アンジオテンシン II の刺激による大動脈瘤において、Real-time PCR方法で、転写因子であるKLF5及びSMC phenotypic switching genes (SMembとSM22a)の発現が増加していることを確認した (図2)。その結果によるとKLF5等は大動脈瘤形成に関与することが考えられる。

図2

KLF5 and phenotypic modulation of SMCs

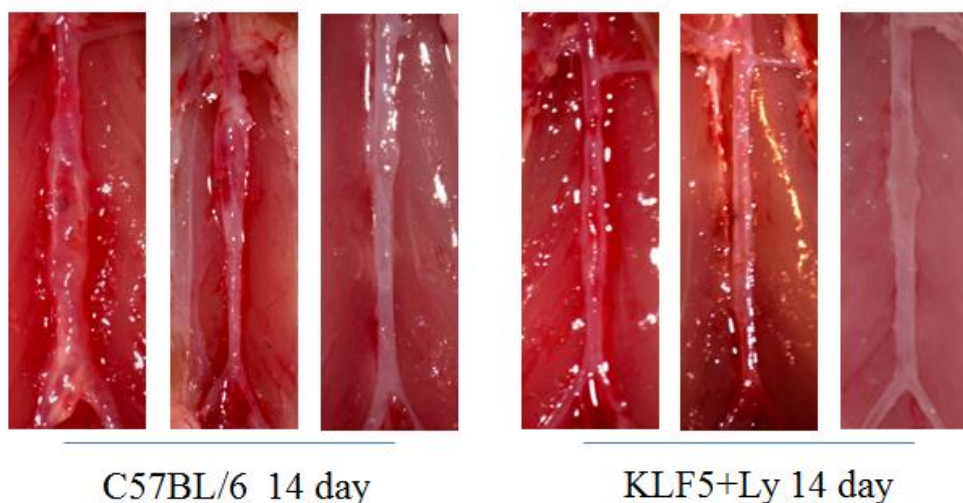


b) マクロファージKLF5の大動脈瘤・解離形成における重要性の検討

細胞成分として、マクロファージが大動脈瘤・解離の発症に関わることが示唆されている。申請者らは、マクロファージ特異的 KLF5 ノックアウトを用いて、アンジオテンシンⅡの刺激による大動脈瘤の病変形成および進行を抑制することかどうか検討した。その結果、マクロファージ特異的 KLF5 ノックアウトにおいてアンジオテンシンⅡ刺激により大動脈瘤病変形成及び進行を抑えたことが明らかにした（図3）。

図3

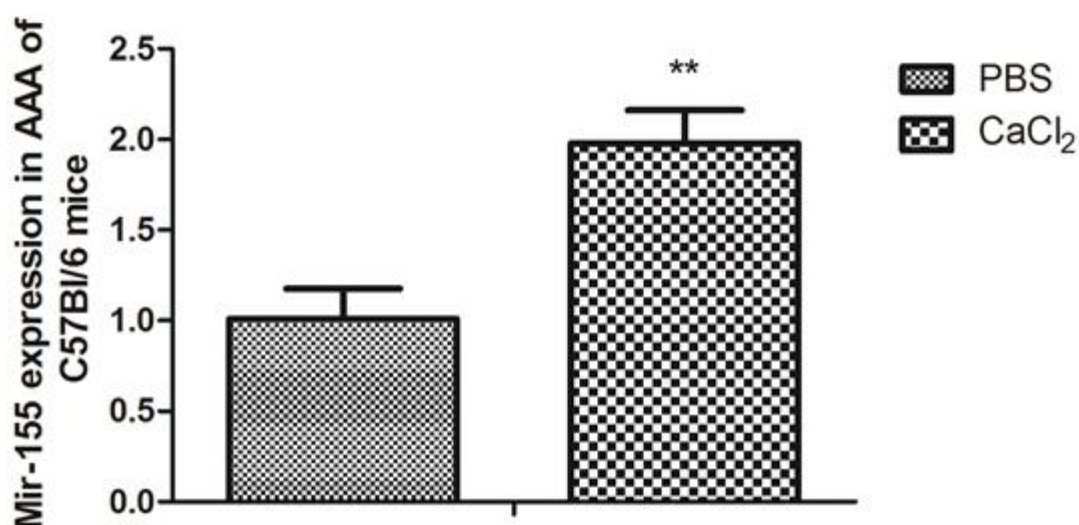
Conditional-knockout KLF5 mouse aortas were harvested on day 14



3) MicroRNA-155の大動脈瘤・解離形成における重要性の検討

a) アンジオテンシンⅡの刺激による大動脈瘤において、Real-time PCR方法で、MicroRNA-155の発現が増加していることを確認した（図4）。その結果によるとMicroRNA-155は大動脈瘤形成に関与することが考えられる。

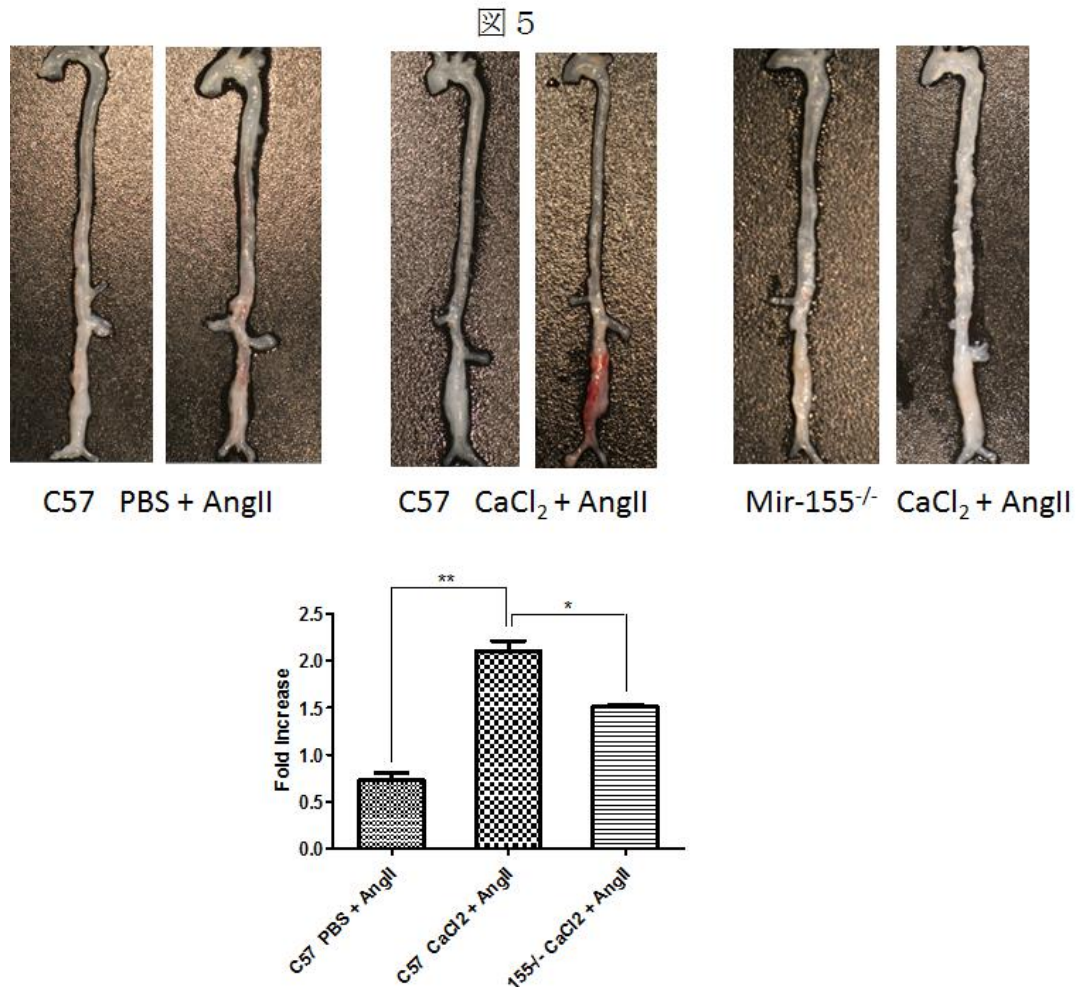
図4



b) MicroRNA-155の大動脈瘤・解離形成における重要性の検討

申請者らは、MicroRNA-155 ノックアウトを用いて、アンジオテンシンⅡの刺激による大動脈瘤の病変形成および進行を抑制することかどうか検討した。その結果、MicroRNA-155 ノックアウトにおいて

アンジオテンシン II 刺激により大動脈瘤病変形成及び進行を抑えたことが明らかにした（図 5）。



考 察：

アンジオテンシン II の刺激による大動脈瘤において、転写因子である KLF5 及び MicroRNA-155 の発現が増加していることが認められた（図 4）。さらに、マクロファージ中の KLF5 及び MicroRNA-155 阻害することで、アンジオテンシン II 刺激による大動脈瘤の病変形成及び進行を抑えたことが明らかにした。本研究では、心血管系疾患、特に大動脈瘤において、K L F 5 及び標的遺伝子の阻害・調節による大動脈瘤進行抑制の新規治療法に結び付くことが期待できる。

参考文献：

1. Shi H, Wen JK, Miao SB, Zheng B. KLF5 and hhLIM cooperatively promote proliferation of vascular smooth muscle cells. *Mol. Cell Biochem.* 367:185-94 (2012).
2. Kimura T, Shiraishi K, Furusho A, Ito S, Hirakata S, Nishida N, Yoshimura K, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Ikeda Y, Miyamoto T, Ueno T, Hamano K, Hiroe M, Aonuma K, Matsuzaki M, Imaizumi T, Aoki H. Tenascin C protects aorta from acute dissection in mice. *Sci Rep* 4, 4051 (2014).

作成日：2015年 3月16日