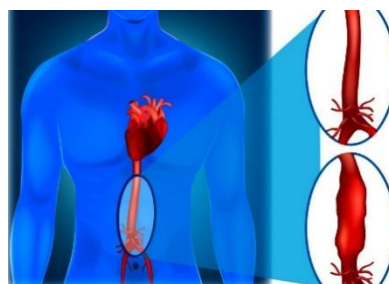


遺伝性血管疾患に対する 新たな機序的洞察

2022年4月12日



大動脈は、心臓から体の他の部分へ血液を送る役割を担う人体で最大の動脈である。大動脈疾患は大動脈の欠損を特徴とし、しばしば患者は他の医学的理由で行われた臨床検査から生じる偶発的診断結果の前には症状が見られない。胸部大動脈疾患は、胸部大動脈瘤として知られる大動脈壁の脆弱化が原因であり、時間の経過とともに断裂(解離)または破裂のリスクが生じる。胸部および腹部大動脈瘤の両方を含む大動脈瘤は、アテローム性動脈硬化症の2番目に多い大動脈疾患であり、世界的に9番目の死因である。

血管平滑筋細胞(vSMC)は大動脈壁内の優勢な細胞であり、vSMC機能の調節異常は大動脈瘤(AA)および大動脈解離(AD)の発生および進行に寄与する。場合によっては、基礎にある遺伝的要素および疾患の発生を示唆する証拠がある。研究者らは、新たな治療法や予防法につながる可能性のある遺伝的遺伝率と大動脈障害性疾患との潜在的な因果関係を調査している。

Lifeline Cell Technology 社の大動脈平滑筋細胞を用いた新しい研究

遺伝性胸部大動脈疾患(HTAD)およびFTAAD(家族性胸部大動脈瘤および解離)などの遺伝性大動脈障害性疾患は、多様な遺伝的不均一性によって特徴づけられる。大動脈障害に対して最も広く用いられている臨床遺伝学的パネルでは20を超える遺伝子を評価するが、患者の20%で原因となる遺伝子変異を同定できるにすぎない。これは、大動脈障害性疾患の病歴を有するほとんどの患者および家族にとって、同定可能な遺伝的原因がないことを意味する。同様に、遺伝的原因がわかっている場合でも、分子機構はまだよくわかっていない。

[Koenigら](#)が最近発表した研究では、大動脈障害性疾患の既往がある家族について、基礎にある遺伝的原因と分子機構を調べる研究が行われた。39歳の個人(発端者)と5人の家族(3世代にわたる)の遺伝的試験で、PLOD1遺伝子に自己支配的な新型病原性変種が確認された(c.534C>A (p. Ser178Arg))。PLOD1がHTAD/FTAADに関与することを示す以前の研究を考慮して、著者らは、血管の完全性および疾患の進行に対するこの遺伝的変異体の影響を調べることを目的とした。PLOD1は、コラーゲン形成に必要な酵素であるリシルヒドロキシラーゼ-1(LH1、PLOD1としても知られる)をコードし、これは動脈の完全性を維持するための成熟ECMの形成に必要なvSMCの安定的構造を提供する。

疾患の発端となる大動脈のコラーゲンを見るにあたり、研究者らはコラーゲン形態が高齢組織に最も似ていると判断し、コラーゲン代謝回転速度が低下していること、コラーゲン翻訳後修飾(PTM)が影響を受けている可能性が高いことを示唆する証拠を見出した。Ser178Argミューテーションの位置はPLOD1の

N ターミナル領域にあり、これは均質な多機能性酵素 PLOD3 のグリコルトランスフェラーゼ(GT)触媒サイトに相当する。これにより、研究者らは野生型 PLOD1 のグルコシルガラクトシルトランスフェラーゼ (GluT)活性を試験するようになった。PLOD1 は存在していたが、PLOD3 と比較して有意に低いレベルであった。研究者らは、コンピュータモデリングと突然変異解析を組み合わせることにより、PLOD1 変異体によって引き起こされた機能不全が成熟コラーゲン分泌物および全体的な ECM 構成に重大な影響を及ぼすと結論付けている。

PLOD1 の変種が vSMC の機能変化に及ぼす精密な影響を研究するために、PLOD1 のワイルドタイプ、p. (Ser178Arg)変種または RNA サイレncing のノックダウン (siPLOD-1) でトランスフェクトされた Lifeline Cell Technology 社のヒト大動脈血管平滑筋細胞を用いて in vitro 研究を行った。細胞の収縮機能をコラーゲンゲルベースの収縮アッセイで評価し、変異体の収縮マーカー、増殖マーカー、分泌マーカーの遺伝子発現を野生型、ノックダウン siPLOD-1 トランスフェクト、対照 vSMC の両方と比較した。これらの実験からのデータは、vSMC が内因性 PLOD1 のレベルに基づいて表現型スイッチングを受けられることができることを示唆した。コラーゲンレベルが低い場合、vSMC における分泌表現型は、コラーゲン分泌を増加させ、ECM の完全性を保つのに好ましい。著者らは、PLOD1 変異体によって引き起こされる異常な酵素フォールディングが、適切なコラーゲンリシングリコシル化 (PTM) に対する作用を介して vSMC コラーゲン分泌に影響を及ぼすと推測している。vSMC の機能不全は、成熟線維形成を効果的に減少させ、血管病原性に寄与する可能性のある ECM の完全性を減少させた。

発表の著者らは、PLOD1 が新たに報告された GluT 酵素的役割および vSMC 機能の調節を介して動脈壁の完全性に影響を及ぼす可能性を示唆する in vitro および in vivo の機能データを提供している。本研究は、p.(Ser178Arg) PLOD1 変異体と、発端者およびファミリーメンバーに見られた早期遺伝性大動脈病理学に寄与する同定された分子作用メカニズムを効果的に結びつける。病因をより良く理解し、血管結合組織疾患の将来の治療標的候補を同定するためには、さらなる研究が重要であろう。

関連製品：正常ヒト平滑筋細胞

<https://www.kurabo.co.jp/bio/celltissue/smoothmuscle/>

本記事の内容は Lifeline Cell Technology 社の website 内容を日本語訳したものとなり、その内容・翻訳の精度について弊社では責を負いかねます。

原文・詳細は下記を参照ください。

<https://www.lifelinecelltech.com/blog/>

他の技術コラム（日本語翻訳）は下記にてご覧いただけます。

<https://www.kurabo.co.jp/bio/celltissue/blog/>