

【目的】 血管壁は絶えずメカニカルストレス（血圧や血流による血行力学的応力）に晒されており、その制御機構の破綻が血管病態の根本原因ではないかと注目されている。細胞が外力を感知し、応答する仕組み（メカニカルストレス応答）とそのシグナル伝達（メカノトランスダクション）は、細胞外マトリクスと細胞接着斑、または細胞表面受容体を介して細胞内に伝搬されるが、その制御メカニズムの詳細は明らかになっていない。そこで本研究では、血管のメカノトランスダクション機構における細胞外マトリクスの役割と、血管病態発症の分子メカニズムを明らかにすることを目的として遂行した。

【方法】 始めに、ラット血管平滑筋細胞を用いて周期的伸展刺激（20% strain、1.0 Hz、20 時間）において分泌されるタンパク質を網羅的に解析し、Thbs1 を含む 85 種類のタンパク質を同定した。大動脈瘤病変で過剰に発現している先行研究の結果から Thbs1 の役割に注目し、分泌された Thbs1 が細胞膜上の Integrin $\alpha v \beta 1$ に結合し、接着斑の活性化やアクチンフィラメントの配向といった伸展刺激応答を制御することを見出した。免疫染色、原子間力顕微鏡を用いた測定から、Thbs1 欠損細胞では伸展刺激応答における接着斑の活性化が誘導されず、細胞骨格を形成するアクチンフィラメントの配向が崩れ、細胞張力が減少していることを明らかにした。Thbs1 が誘導する細胞内のシグナル伝達経路を特定するために、遺伝子発現解析（RNA-seq）を行った。器官のサイズや細胞増殖に関わる転写調節因子 Yes-associated protein（YAP）の標的遺伝子の発現が、Thbs1 欠損細胞では伸展刺激後も抑制されること、伸展刺激による YAP の核内移行（活性化）には Thbs1 が必須であることを見出した。また、YAP の核内移行は、Thbs1 の Integrin $\alpha v \beta 1$ への結合と、低分子量 G タンパク質 Rap2 の不活性化を伴って、Hippo 経路依存的に制御されていることが示唆された。さらに、Thbs1 欠損マウスは、横行大動脈縮窄術（TAC）による圧負荷により、血管の破裂・乖離を引き起こすこと、Thbs1/Integrin/YAP のシグナル伝達経路が、血管狭窄時の新生内膜細胞の増殖を制御することを明らかにした。

【結果】 これらの結果から、細胞のメカニカルストレス応答の中心を担う転写調節因子 YAP の活性化を、細胞外マトリクス Thbs1 が制御することを明らかにした。さらに、Thbs1 が制御する YAP 活性化のシグナル伝達経路は、血管壁の圧負荷応答や、狭窄に伴う新生内膜形成時の血管リモデリングに重要な働きを示すことを明らかにした。

伸展刺激応答における Thrombospondin-1 を介した YAP の活性化（核内移行）制御の概略

