

## Press Release

No.KPUnews202510

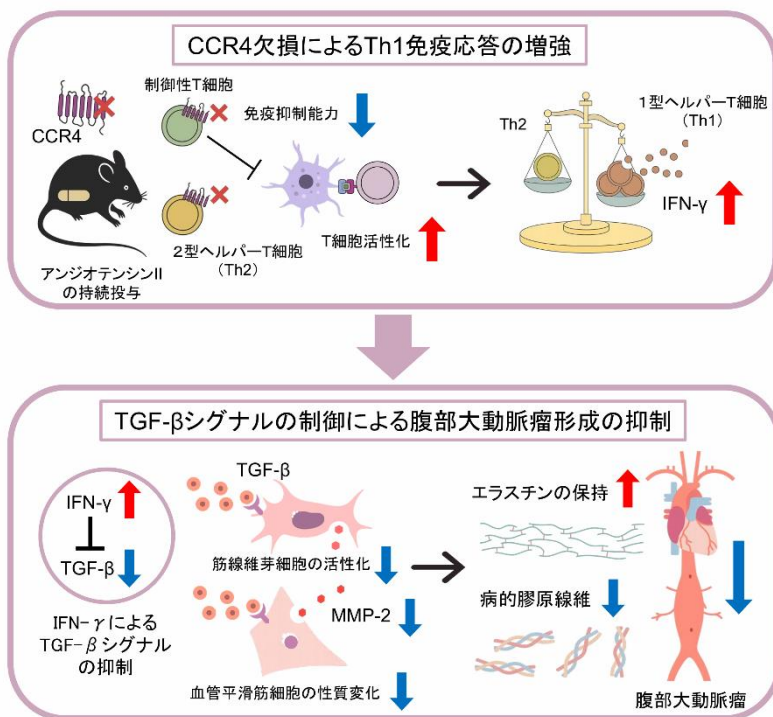
報道関係者 各位

2025 年 12 月 4 日

**腹部大動脈瘤の発症・進展の抑制に関わる免疫機序を解明**  
～腹部大動脈瘤の新規治療法の開発に繋がる期待～

神戸薬科大学医療薬学研究室の Aga Krisnanda ポストドクター、佐々木直人 准教授、堀部紗世 講師、力武良行 教授、臨床薬学研究室の江本憲昭 教授、近畿大学薬学部の中山隆志 教授、神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科の山下智也 教授、神戸大学大学院医学研究科の平田健一 名誉教授らの研究グループは、ケモカイン受容体である CCR4 を欠損させることで、T 細胞を介した免疫応答を調節し、腹部大動脈瘤の発症・進展を抑制できることを動物実験で明らかにしました。

腹部大動脈瘤は拡張して破裂をきたすと致死率が非常に高い疾患ですが、病態進行の抑制に有効な薬物療法はなく、非侵襲的な治療法の開発が求められています。免疫系の異常による慢性炎症が病態形成に深く関与することが明らかにされていますが、その機序の詳細は分かっていませんでした。本研究成果は、腹部大動脈瘤の病態抑制に関わる免疫機序の一端を明らかにしたことで、腹部大動脈瘤の新規治療法の開発に繋がることが期待されます。本成果は 2025 年 11 月 26 日にアメリカ心臓協会学術誌「*Journal of the American Heart Association*」オンライン版に掲載されました。



## &lt;研究に関する問い合わせ&gt;

神戸薬科大学医療薬学研究室

准教授 佐々木直人

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7579

E-mail: n-sasaki@kobepharmaceuticals.ac.jp

URL: <https://kpu-medicalpharmaceuticals.amebaownd.com>

## &lt;報道に関する問い合わせ&gt;

神戸薬科大学入試広報課

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7691

FAX: 078-414-7693

E-mail: nyushi@kobepharmaceuticals.ac.jp

URL: <https://www.kobepharmaceuticals.ac.jp>



## 【研究の背景】

腹部大動脈瘤は動脈硬化を基盤として発症することが多く、腹部大動脈の局所的な拡張を示す疾患です。一旦破裂してしまうと、致死率は非常に高いことが知られています。瘤径が拡大した進行症例には、外科的治療やステントグラフトを用いた治療を行います。これらは侵襲性の高い治療法です。病態進行の抑制に有効な薬物療法はなく、非侵襲的な治療法の開発が求められています。

腹部大動脈瘤の進展には、マクロファージによる自然免疫応答や T 細胞を中心とした獲得免疫応答による慢性炎症が関与することが明らかにされています。炎症部位のマクロファージや樹状細胞などから分泌されたケモカイン<sup>1)</sup>は、白血球が発現しているケモカイン受容体と結合し、それらを炎症部位へと誘導する働きがあります。CCR4 は主に制御性 T 細胞(Regulatory T cell:Treg)<sup>2)</sup>と2型ヘルパーT細胞に発現しており、リガンドである CCL17、CCL22 との相互作用によりこれらの細胞の炎症部位への遊走を誘導します。最近我々は、CCL17、CCL22- CCR4 軸の遮断により、1型ヘルパーT(Th1)細胞を介した免疫応答の増強とともに、動脈硬化病変への Treg の遊走が抑制され、動脈硬化病変の形成が促進されることを見出しています。この CCL17、CCL22- CCR4 軸の腹部大動脈瘤形成における役割を解析することで、腹部大動脈瘤の進展を抑制する新規機序が解明できる可能性が考えられました。

## 【研究成果の概要】

今回我々は、動脈硬化モデルマウスとケモカイン受容体 CCR4 を欠損させたマウスを交配して作製した CCR4 欠損動脈硬化モデルマウスを用いて、アンジオテンシン II の持続投与および高脂肪食の負荷を行い腹部大動脈瘤を形成させて、CCR4 欠損が病態進展に及ぼす影響を解析しました。CCR4 欠損マウスでは、腹部大動脈瘤の発生率と重篤度は低く、瘤の拡大は抑制されていました(図 A)。CCR4 欠損マウスの腹部大動脈では、血管構造の維持に関わる弾性線維であるエラスチンの破壊は軽減されており、膠原線維の増加は抑制されていました(図 B)。

次に CCR4 欠損によって腹部大動脈瘤の形成が抑制された機序を明らかにするために、リンパ組織の T 細胞について解析を行いました。CCR4 欠損マウスの脾臓において、interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )を産生する Th1 細胞の割合は増加しており(図 C)、Treg の免疫抑制能力は有意に低下していました(図 D)。動脈硬化モデルマウスにおいて、Treg は Th1 の過剰な免疫応答の抑制に働くことが報告されていることから、CCR4 欠損マウスでは、Treg の免疫抑制能力が低下することで Th1 細胞の免疫応答が増強されたと考えられました。

CCR4 欠損により腹部大動脈中の免疫細胞と血管構成細胞に与える影響を明らかにするために、シングルセル RNA シーケンス解析<sup>3)</sup>を行いました。血管平滑筋細胞・線維芽細胞集団において、細胞外マトリックスの分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ-2(*Mmp2*)の遺伝子発現を認め、CCR4 欠損マウスではその発現は低下していました(図 E)。さらに、血管平滑筋細胞・線維芽細胞集団をクラスタリングしたところ、CCR4 欠損マウスでは線維芽細胞様血管平滑筋細胞と筋線維芽細胞の割合は低く、細胞分化経路の予測解析により、それらの細胞集団への分化が抑制されていることが分かりました(図 F)。線維芽細胞様血管平滑筋細胞と筋線維芽細胞において特徴的な遺伝子の発現を調べたところ、*Mmp2* と transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )<sup>4)</sup>シグナルに関わる遺伝子群の発現が高いことが分かり、この細胞集団は TGF- $\beta$  を介して分化し、血管リモデリングの促進に寄与する可能性が考えられました(図 G)。IFN- $\gamma$  は TGF- $\beta$ シグナルの抑制に働くことが報告されていることから、CCR4 欠損マウスでは、IFN- $\gamma$ の増加を介した TGF- $\beta$ シグナルの抑制により血管リモデリング増悪に関わる細胞集団の増加が抑制されることで、腹部大動脈瘤の形成が抑制されたと考えられました。



発生率の解析\*\*\*  
重篤度の解析\*\*\*

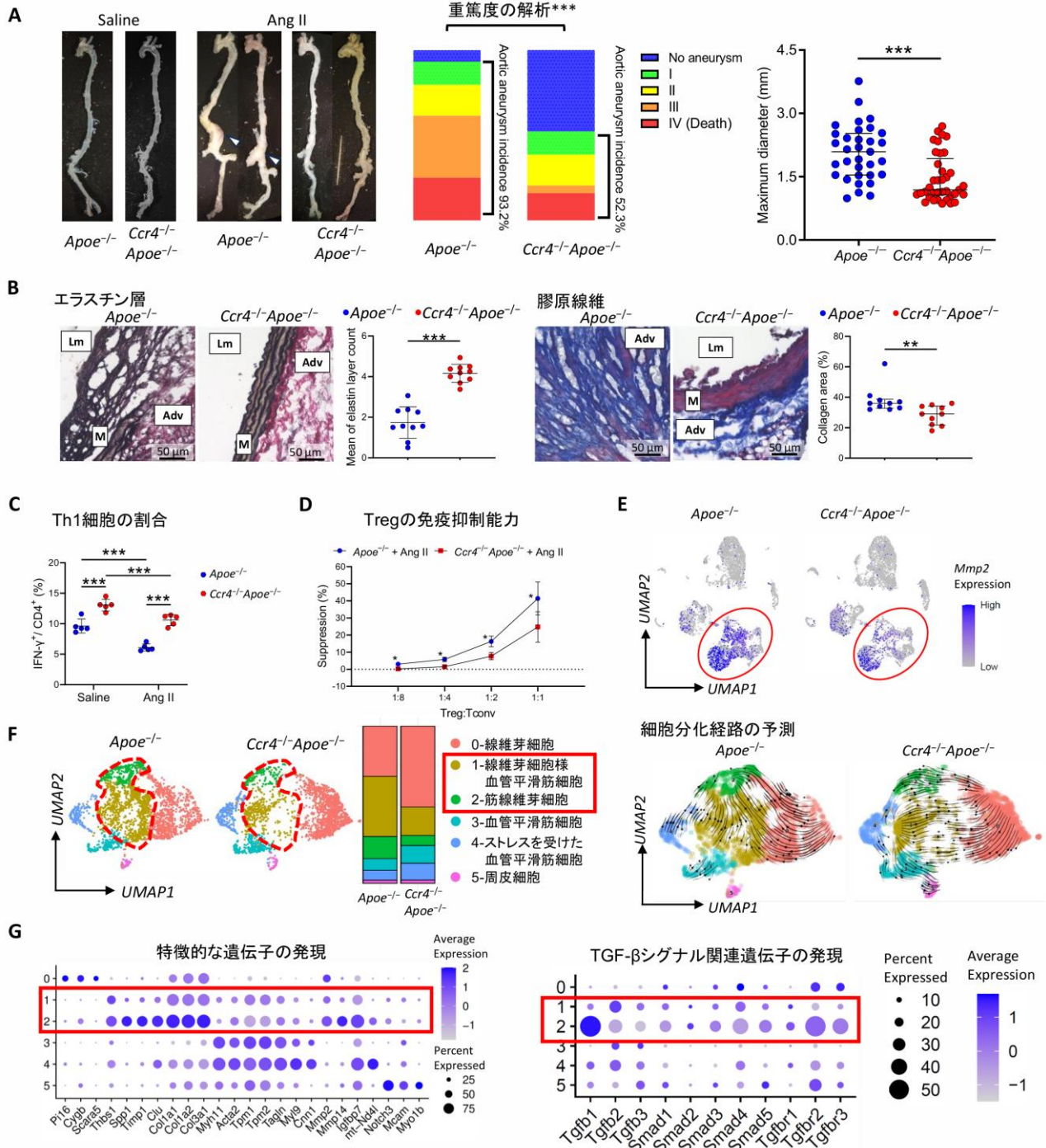


図 CCR4 欠損による腹部大動脈瘤の発症・進展および T 細胞・血管構成細胞への影響

(A) CCR4 欠損による腹部大動脈瘤の発生率と重篤度の低下、瘤拡大の抑制。(B) CCR4 欠損によるエラスチン(弾性線維)破壊と膠原線維増加の抑制。Lm: 血管内腔、M: 中膜、Adv: 外膜。(C) CCR4 欠損による脾臓における IFN- $\gamma$  産生 Th1 細胞の増加。(D) CCR4 欠損による Treg の免疫抑制能力の低下。(E) - (G) 腹部大動脈におけるシングルセル RNA シーケンス解析の結果。(E) CCR4 欠損による血管平滑筋細胞・線維芽細胞集団(赤線で囲まれた部分)における *Mmp2* 遺伝子発現の減少。(F) CCR4 欠損による線維芽細胞様血管平滑筋細胞と筋線維芽細胞(赤色の点線で囲まれた部分)への分化の抑制。右図は細胞分化経路の予測を示す。(G) 血管平滑筋細胞・線維芽細胞を構成する細胞集団における特徴的な遺伝子と TGF- $\beta$  シグナル関連遺伝子の発現解析。赤線で囲まれた部分は線維芽細胞様血管平滑筋細胞と筋線維芽細胞を示す。\*\* $P < 0.01$ 、\*\*\* $P < 0.001$ 。Ang II: アンジオテンシン II。





このように、CCL17、CCL22-CCR4 軸を遮断することで T 細胞を介した免疫応答を調節し、動脈硬化を基盤とする腹部大動脈瘤の発症・進展を抑制できることを明らかにしました。CCR4 発現細胞を除去する抗体医薬は、成人 T 細胞白血病リンパ腫の治療に用いられており、腹部大動脈瘤の治療においても有効な可能性があります。また、T 細胞免疫応答バランスの調節に関わる分子を標的とするような治療戦略は、過度の免疫抑制をきたすことなく動脈硬化性疾患を抑制できると考えられます。しかし、動脈硬化と腹部大動脈瘤の病態形成における CCL17、CCL22-CCR4 軸の役割は異なる可能性が示唆されており、新規治療法の開発のためにはさらなる検討が必要とされます。

本研究は、日本学術振興会(JSPS)科研費 基盤研究(C)(課題番号:JP21K08042、JP24K11301)、神戸薬科大学学長裁量経費、ファイザー株式会社 アカデミック・コントリビューション、アステラス アカデミック サポート、ノバルティス研究助成、先進医薬研究振興財団 循環医学分野 一般研究助成、小野医学研究財団研究助成の支援を受けて行われました。

#### 【用語説明】

\*<sup>1</sup> **ケモカイン**: 主に免疫細胞に作用し、その物質の濃度勾配の方向に白血球を遊走させる効果を持つサイトカインのことである。炎症部位で大量に産生され、血管や近傍のリンパ組織から炎症部位へと免疫細胞を遊走させる。ケモカイン受容体は細胞の種類により発現している受容体が異なっている。

\*<sup>2</sup> **制御性 T 細胞**: 免疫応答を抑制的に制御する T 細胞であり、2025 年のノーベル生理学・医学賞を受賞された坂口志文先生により発見された。細胞同士の接着や抗炎症性サイトカインの分泌によりアレルギー疾患、炎症性疾患や自己免疫疾患などを引き起こす免疫細胞の過剰な活性化を抑制する役割を担う。

\*<sup>3</sup> **シングルセル RNA シーケンス解析**: 1つの細胞ごとに網羅的に遺伝子発現を解析する技術であり、組織内で細胞がどのように機能し、相互作用するかを明らかにすることが可能である。

\*<sup>4</sup> **Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )**: 膠原線維を蓄積させることで組織の線維化やリモデリング(再構築)を引き起こすサイトカインであり、アンジオテンシン II により誘導される。

#### 【掲載論文】

雑誌名: *Journal of the American Heart Association* (2025 年 11 月 26 日オンライン掲載)

論文名: CCR4 deficiency protects against abdominal aortic aneurysm formation

著者名: Aga Krisnanda, Naoto Sasaki, Toru Tanaka, Ken Ito, Takuo Emoto, Takeshi Yoshida, Hilman Zulkifli Amin, Sayo Horibe, Gusti Rizky Teguh Ryanto, Noriaki Emoto, Tomoya Yamashita, Ken-ichi Hirata, Kazuhiko Matsuo, Takashi Nakayama, Yoshiyuki Rikitake

DOI: 10.1161/JAHA.125.043202