

プロスタグランジン E₂—Epac シグナルによるラット動脈管の内膜肥厚形成の促進作用横山 詩子¹, 南沢 享², 石川 義弘¹

1. 横浜市立大学医学部循環制御医学
2. 早稲田大学理工学術院

動脈管は大動脈と肺動脈をバイパスする胎児期の生命維持に必須の血管である。出生後には肺呼吸の開始に伴い速やかに閉鎖することが重要であり、その閉鎖過程に動脈管の内膜肥厚が重要である。我々は、プロスタグランジン E₂—サイクリック AMP—プロテインキナーゼ A シグナルがヒアルロン酸合成を介し、動脈管内膜肥厚形成を促進することを以前に示した。本研究では、サイクリック AMP の新たな標的分子である Epac がプロテインキナーゼ A シグナルとは独立して、動脈管の内膜肥厚形成に関与する、という仮説を検証した。Epac の 2 つのアイソフォームである Epac1 と Epac2 の mRNA が周産期のラット動脈管で発現が有意に上昇していた。プロスタグランジン E 受容体 EP4 特異的なアゴニストである ONO-AE1-329 は Epac の下流標的分子である Rap1 活性をラット動脈管初代平滑筋細胞で亢進させた。Epac 選択的なサイクリック AMP アナログである、8-pCPT-2'-O-Me-cAMP (O-Me-cAMP) は、濃度依存性に動脈管平滑筋細胞の遊走能を亢進させ、アデノウィルスを用いた Epac1 の過大発現は O-Me-cAMP による細胞遊走をさらに亢進させた。Epac1 を siRNA で発現抑制すると血清で誘導された動脈管平滑筋細胞の遊走は有意に抑制された。しかし Epac2 の siRNA による発現抑制は、血清による細胞遊走を抑制しなかった。また O-Me-cAMP は動脈管平滑筋細胞での focal adhesion を増強した。アデノウィルスによる Epac1 過大発現は GFP コントロールに比べて、ラット動脈管の内膜肥厚を器官培養後 2 倍と有意に亢進させたが、Epac2 の過大発現は亢進させなかった。これらの結果は、Epac、とくに Epac1 が細胞遊走能を亢進させ、周産期の動脈管内膜肥厚形成に寄与していることを示唆した。