

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462421

研究課題名(和文)炎症性血管病変の形成に対する内因性プロスタノイドの役割解明

研究課題名(英文)Role of endogenous prostanoids in development of vascular remodeling

研究代表者

高畑 治 (TAKAHATA, Osamu)

旭川医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60179546

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：血管内皮の機能異常により血管壁に炎症反応が発生し、血管平滑筋細胞の内膜層への遊走と分裂が惹起される。この結果として血管内腔の狭小化といった血管リモデリングが発生するとされている。この炎症性血管病変形成に対して、内因性プロスタグランジンE2受容体の1つであるEP4受容体の役割を解明するため、頸動脈結紮モデルを使用して病変形成の程度を野生型とEP4受容体欠損マウスで比較を行った。頸動脈結紮1週の時点では、EP4受容体欠損マウスでは野生型に比べて組織変化の程度が悪化する傾向が見られた。このことから、炎症性血管病変の形成初期において、EP4受容体が影響を与える可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Vascular endothelial dysfunction induces inflammatory responses in the arterial walls and stimulates migration of smooth muscle cells (SMCs) from the media to the intima and subsequent proliferation of SMCs within the intima. These vascular responses are thought to be important processes for neointimal formation and vascular remodeling, resulting in narrowing of the vascular lumen. The purpose of the present study was to determine the role of EP4 receptor, which is one of endogenous PGE2 receptors, in vascular remodeling using a carotid artery ligation model. The pathological derangement in EP4 knock-out mice was larger than that in WT mice 7 days after ligation of carotid artery, however, these changes were disappeared 28 days after ligation of artery. These data suggest that EP4 receptor would affect early phase of vascular remodeling.

研究分野：麻酔科学

キーワード：内因性プロスタノイド 血管リモデリング EP4受容体

1. 研究開始当初の背景

多くの麻酔科医は日常臨床で、疼痛管理ならびに解熱を目的に非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAIDs) を頻回に使用している。現在の疼痛治療において、麻薬性鎮痛薬とともに NSAIDs は主要な薬剤の一つであり、麻酔管理ならびにペインクリニック診療において重要な役割を担っている。この NSAIDs は、アラキドン酸の代謝産物でありトロンボキサンとプロスタグランジン (PG) から成るプロスタノイド産生の調節酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX) 活性を抑制することが明らかとなっている。この COX には COX-1 と COX-2 の 2 つのタイプがあり、従来から使用されてきた NSAIDs はこの 2 種類の COX を同時に抑制するため、胃潰瘍や腎障害発生といった副作用に注意が必要であった。このため近年、ペインクリニック領域ではリウマチ性関節炎などによる慢性疼痛患者に対する鎮痛手段として、COX-2 選択性の高い NSAIDs の有用性が示唆されてきた。しかしながら、海外での慢性疼痛患者における COX-2 選択的阻害薬の検討の結果、COX-2 選択性の高い NSAIDs 使用症例において心ならびに脳血管合併症の発生が報告された。このため、COX-2 を介して産生される内因性プロスタノイドの心血管系への作用を検索することは重要となっている。

プロスタノイドの中で、PGE₂ と PGI₂ は炎症反応時に COX-2 を介して産生される。これまでの行った我々の研究では、プロスタノイド受容体のうち PGI₂ の特異的受容体である IP 受容体を欠損したノックアウトマウスでは、頸動脈結紮モデルを用いた血管リモデリングの程度が増強することを見いだしている。しかしながら、COX-2 により産生されるとされるもう一方のプロスタノイドである PGE₂ の血管リモデリング形成における役割については未だ不明な点が多い。

in vitro の実験系において、血管平滑筋細胞には IP 受容体に加え、PGE₂ 受容体のサブタイプである EP₄ 受容体が強く発現しており、また EP₄ 受容体作動薬が薬物刺激による血管平滑筋の遊走能増加を抑制する結果を我々は見いだしている。さらに我々は、心筋にお

ける虚血再灌流障害に対して COX-2 により産生される PGE₂ と PGI₂ は、それぞれの受容体である EP₄ と IP 受容体を介して保護的に作用することを見いだしている。以上のことから、炎症性血管病変においても COX-2 により産生される 2 つのプロスタノイドは重要な役割を担うことが十分予想される。

2. 研究の目的

心血管障害の発生と進展に重要な病態である血管リモデリング形成に対して、内因性プロスタグランジン E₂ の特異的受容体である EP₄ がどのような関わりを担っているかを検討するため、頸動脈結紮モデルを用いて、EP₄ 受容体を欠損したノックアウトマウスと野生型マウスにおいて病変の進展に差が見られるか否かについて組織学的に検討することを主たる目的とした。

3. 研究の方法

野生型マウスと EP₄ 受容体欠損マウスにおいて、ペントバルビタールの腹腔内投与による全身麻酔下に左総頸動脈を内頸動脈と外頸動脈との分岐部近位において 8.0 ポリプロピレンにより完全結紮を行ったのち、閉創した。結紮後 1 週、2 週ならびに 4 週の時点で再度同様の麻酔を施行し、開胸後に左心室からリン酸緩衝液ならびにホルマリン添加リン酸緩衝液を投与し灌流固定とした。結紮側と非結紮側の頸動脈をそれぞれ取り出し、パラフィン固定後、結紮近位部から 1 mm の距離をあけて全長 2 mm にわたり 5 μm の厚さに薄切し血管断面標本作製した。これら標本にヘマトキシリン・エオジン染色を施行した。形態学的検討は、内弾性板と外弾性板を指標として血管断面の面積計測を行い、新生内膜層、中膜層と外膜層の面積を計測し、比較検討を行った。

4. 研究成果

野生型に比べて EP₄ 受容体欠損マウスでは、頸動脈結紮 1 週間の時点で血管中膜層の肥厚と新生内膜肥厚の程度が大きくなる傾向を認めた。さらに新生内膜と中膜層の面積比は野生型に比べて EP₄ 受容体欠損マウスでは

約2倍に増加した。現時点では検体数が十分ではなく、統計学的検討を行うことはできなかった。

これに対して、頸動脈結紮4週の時点での組織変化を検討したところ、野生型とEP₄受容体欠損マウスの血管組織変化に統計学的な有意差は見られず、結紮後の組織変化に対してEP₄受容体は影響を与えない結果となった。

以上のことから頸動脈結紮後、1週間という早期の段階において、EP₄受容体は組織変化の程度に影響を与えることが示唆された。

<引用文献>

DeWitt D, Smith WL, Yes, but do they still get headaches? Cell, 83, 1995, 345-8

FitzGerald GA, Coxibs and cardiovascular disease. N Engl J Med, 351, 2004, 1709-11

Fujino T et al, Effects of the prostanoids on the proliferation or hypertrophy of cultured murine aortic smooth muscle cells. Br J Pharmacol, 136, 2002, 530-9

Xiao CY et al, Roles of prostaglandin I₂ and thromboxane A₂ in cardiac ischemia-reperfusion injury: a study using mice lacking the respective receptors. Circulation, 104, 2001, 2210-5

Xiao CY et al, Prostaglandin E₂ protects the heart from ischemia-reperfusion injury via its receptor subtype EP₄. Circulation, 109, 2004, 2462-8

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計12件)

田中博志、鈴木昭広、他(4名中5番目) 超音波を用いた気胸診断 分離肺換気下での検討、麻酔、査読有、62巻、2013、128-33

林健太郎、鈴木昭広、他(4名中4番目) 成人麻酔患者における i-gel と LMA ProSeal の比較、麻酔、査読有、62巻、2013、134-9

稲垣泰好、間宮敬子、他(4名中4番目)

プレガバリンが奏功した硬膜穿刺後頭痛の1症例、日本臨床麻酔科学会誌、査読有、33巻、2013、589-93

吉村 学、黒澤 温、他(4名中5番目) 腹部大動脈開窓術中に経食道心エコーで分岐動脈の血流評価を行った1症例、麻酔、査読有、62巻、2013、1194-8

稲垣泰好、山本兼二、他(7名中7番目) PCPS を用いて心拍再開に成功した重症低体温症を伴った心肺停止の1症例、臨床体温、査読有、31巻、2013、31-5

高畑 治、山近真美、他 上腹部手術症例における体温変化に対する年齢の影響、臨床体温、査読有、31巻、2013、23-7

小野寺美子、神田浩嗣、他(5人中6番目) 術中心停止を来した頸動脈小体腫瘍の1症例、麻酔、査読有、63巻、2014、81-3

和泉裕己、鷹架博之、他(5名中6番目) キセノン光星状神経節近傍照射が上肢末梢循環に与える影響、臨床体温、査読有、32巻、2014、18-21

丹保亜希仁、稲垣泰好、他(5名中4番目) 旭川医科大学病院救命救急センターにおける偶発性低体温症20例の検討、臨床体温、査読有、32巻、2014、8-12

Yoshimura M, Kunisawa T, et al (7名中8番目) Preoperative morphological analysis by transesophageal echocardiography and predictive value of plasma landiolol concentration during systolic anterior motion mitral valve repair: a report of three cases. J Anesth, 査読有、28巻、2014、452-5

佐藤泉、間宮敬子、他(4名中5番目) プレガバリンが有効であった硬膜穿刺後頭痛の3症例、日本ペインクリニック学会誌、査読有、22巻、2015、553-7

Kashiwagi H, Yuhki K, et al (6名中5番目) The novel prostaglandin I₂ mimetic ONO-1301 escapes desensitization in an antiplatelet effect due to its inhibitory action on thromboxane A₂ synthesis in mice. J Pharmacol Exp Ther, 査読有、353, 2015, 269-78

[学会発表](計7件)

高畑 治、他 上腹部手術症例における
体温変化に対する年齢の影響、日本臨床
体温研究会 第 28 回学術集会、2013 年 8
月 24 日、札幌市

Takahata O, Yuhki K, et al. Effect of
endogenous PGI₂ on mRNA expression of
MMPs and their inhibitors after vascular
ligation. 2013 Annual meeting American
Society of Anesthesiologists. 2013 年 10 月
13 日、San Francisco (USA)

Sato M, Kurosawa A, et al (4 名中 5 番目)
Effects of remifentanyl dose on
hemodynamics and perfusion index at the
onset of pneumoperitoneum. 2014 Annual
meeting American Society of
Anesthesiologists. 2014 年 10 月 14 日、New
Orleans (USA)

山本兼二、間宮敬子、他 (6 名中 7 番)
多発肝転移を合併した直腸癌イレウスの
患者に施行した硬膜外麻酔で発生した硬
膜外血腫の 1 例、北海道ペインクリニッ
ク学会、2014 年 9 月 27 日、札幌市

安濃英里、佐藤慎、他 (6 名中 7 番目)
超音波ガイド下腰神経叢ブロックにおい
て、高度肥満患者への新たなプローブの
配置法が有用であった 1 症例、北海道ペ
インクリニク学会、2014 年 9 月 27 日、
札幌市

鷹架健一、高畑 治、他 ロクロニウム
作用時間に対する体重の影響、日本臨床
麻酔学会第 34 回大会、2014 年 11 月 3 日、
東京都

高畑 治、国沢卓之 肝臓切除術時の体
温変化に対する年齢の影響、第 28 回日本
老年麻酔学会、2016 年 2 月 6 日、長野市

〔図書〕(計 1 件)

高畑 治、岩崎 寛 区域麻酔の歴史、麻
酔科医のための区域麻酔スタンダード、
2015、8-14

6 . 研究組織

研究代表者

高畑 治 (TAKAHATA, Osamu)

旭川医科大学・医学部・准教授

研究者番号 : 60179546