

シンポジウム | 分子医学・再生医療・心臓血管発生

シンポジウム04 (I-S04)

分子医学・再生医療・心臓血管発生「先天性心疾患の理解・治療・予防につながる臨床心臓発生学」

座長:横山 詩子(東京医科大学 細胞生理学分野)

座長:古道 一樹(慶應義塾大学医学部 小児科)

座長:山岸 敬幸(慶應義塾大学医学部 小児科) ※I-S04-1基調講演担当

Sun. Nov 22, 2020 8:00 AM - 10:00 AM Track7

[I-S04-4]Fibulin-1は内膜肥厚部で細胞外基質を統合し、動脈管の解剖学的閉鎖を促進する

○伊藤 智子¹, 中川路 太一^{1,2}, 齋藤 純一¹, 二町 尚樹¹, 益田 宗孝^{1,2}, 麻生 俊英³, 石川 義弘¹, 横山 詩子^{1,4}
(1.横浜市立大学 循環制御医学, 2.横浜市立大学 外科治療学, 3.神奈川こども医療センター 心臓血管外科, 4.東京医科大学 細胞生理学)

Keywords:Fibulin-1, 動脈管, 内膜肥厚

【背景】動脈管内膜肥厚は複数の細胞外基質と中膜より遊走する平滑筋細胞からなる。細胞外基質同士が相互作用し、平滑筋細胞の内皮細胞に向けた一方向性細胞遊走を誘導し内膜肥厚を形成する機序は解明されていない。Fibulin-1は様々な細胞外基質と結合し、発生段階で組織形成に関与する。動脈管閉鎖における fibulin-1の役割を検討した。【方法と結果】免疫染色で fibulin-1欠損マウス動脈管は内膜肥厚が弱く7匹全例が開存していた。胎生21日目ラット動脈管初代平滑筋培養細胞(rDASMCs)のマイクロアレイ解析で EP4刺激で最も発現が増加した遺伝子は Fbln1だった(28倍)。ラット動脈管 FACS解析で、fibulin-1は平滑筋、versicanは内皮由来だった。Versicanは fibulin-1結合蛋白で細胞遊走に関与する。そこで fibulin-1と versicanに着目し、DASMCの内皮に向かう一方向性遊走を、シリコン製インサート内に rDASMCsとヒト内皮細胞を同一平面上で培養し評価した所、rDASMCsは EP4刺激後に内皮細胞方向へ著明に遊走した。siRNAを用いて平滑筋細胞の fibulin-1又は内皮細胞の versicanの発現を抑制すると、rDASMCsの内皮細胞への方向性を持った遊走は抑制された(n=6-12, p<0.001)。免疫染色で、fibulin-1と versican V0/V1 は野性型新生児マウスの動脈管内膜肥厚部に共局在し、versicanのヒアルロン酸結合部位変異マウス新生児の30%が動脈管開存症だった。EP4欠損マウス新生児では fibulin-1の発現が著明に抑制され全例動脈管開存症だったが、fibulin-1リコンビナント蛋白を添加すると内膜肥厚がレスキューされた(n=8-10, p<0.01)。ヒト動脈管組織でも fibulin-1と versicanは同様の発現を示した。【結語】PGE2-EP4 刺激で平滑筋細胞より分泌される Fibulin-1 は、内皮細胞由来の versicanと、versican結合蛋白であるヒアルロン酸と複合体を形成し、内皮下に平滑筋細胞を一方向性に遊走させ、秩序正しく内膜肥厚形成を誘導する可能性が示された。