

S-32. 特発性肺動脈高血圧症患者の肺動脈平滑筋細胞における力学特性ならびに増殖能の検討

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科¹,
 国立病院機構岡山医療センター循環器科², 奈良県立医科大学生理学第二講座³,
 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍・胸部外科⁴

中村 一文¹, 松原 弘己², 清水 壽一郎³, 草野 研吾¹, 伊達 洋至⁴, 大江 透¹

【背景】特発性肺動脈高血圧症 (PAH) は原因不明の難治性疾患であり, その成因の解明が待たれている。病理学的には内膜・中膜の肥厚と細胞の異常増殖が認められている。今回, 肺移植時の摘出肺より分離培養した肺動脈平滑筋細胞の力学特性ならびに増殖能を検討した。【方法と結果】1) 力学特性の検討: PAH 患者由来の肺動脈平滑筋細胞の弾性率を原子間力顕微鏡で測定したところ, 内在性血管拡張物質 (NO ならびに PGI₂) に対する細胞の弾性率の変化が減弱していた。平滑筋細胞の力学特性が正常例と nano/micro オーダーで相違していることが示唆された。2) 増殖能の検討: Thymidine の取り込みにて増殖能を評価したところ PAH の肺動脈平滑筋細胞においては BMPR2 遺伝子の変異の有無にかかわらず血小板由来成長因子 (PDGF)・血清・BMP-2&7 刺激による増殖能が正常株に比べて亢進していた。BMPR2 遺伝子異常のない例をさらに詳細にしらべたところ, BMPR type1B (ALK-6) 遺伝子の過剰発現を認めた。さらに ALK-6 を dominant negative ならびに siRNA にて抑制したところ, 増殖能 (DNA 合成能) が抑制された。以上のように BMP system の異常が確認された。3) 増殖抑制薬の検討: 現在臨床に使用されている薬剤にて増殖能の抑制を試みたところ, prednisolone, carvedilol, simvastatin が Thymidine の取り込みを抑制した。prednisolone は p27 蛋白の発現を増加させて, cell cycle を止めていた。【結語】PAH 患者の肺動脈平滑筋細胞は弾性率ならびに増殖能に異常を認めた。今後この異常を標的とした治療が有効であると考えられる。

S-33. カルシウムイオンによるカルシウム感受性増強作用—PI3-キナーゼクラス II アルファの関与

金沢大学大学院医学系研究科血管分子生理

多久和 陽

細胞膜脱分極や受容体作動性アゴニスト刺激により引き起こされる細胞内遊離 Ca 濃度の上昇は, 平滑筋収縮において必須の役割をはたしている。Ca 濃度の上昇はカルモジュリン依存性リン酸化酵素ミオシン軽鎖キナーゼ (MLCK) を活性化することにより, 20 kD ミオシン軽鎖 (MLC) のリン酸化をひきおこし, 収縮を惹起する。我々は, Ca が MLCK を活性化するのみならず, MLC を脱リン酸化するミオシン軽鎖ホスファターゼ (MLCP) を抑制することを見出した。従来, 受容体作動性生理活性物質は G12/13 を介して Rho-Rho キナーゼを活性化することにより MLCP を抑制し, 効率よく MLC リン酸化及び収縮を引き起こすと理解されていたが, 新たに, 受容体を介さない Ca 依存的な Rho-Rho キナーゼ-MLCP 系の制御機構の存在が明らかとなった。この発見は, Ca による平滑筋収縮活性化機構に関する従来のドグマに変更を迫り, Ca による MLCK, MLCP 二重制御を示している。Ca による Rho 活性化のプロセスには, これまで高等動物における機能が不明であったホスホイノシチド 3-キナーゼクラス II アルファ酵素 (PI3K-C2 アルファ) が介在していることを見出した。すなわち Ca は PI3K-C2 アルファを介して Rho を活性化し, Rho キナーゼ依存的に MLCP の調節サブユニット MYPT1 及び MLCP 阻害蛋白 CPI-17 をリン酸化することにより MLCP を抑制する。Ca 依存的な Rho 活性化及び MLCP 抑制は, 細胞膜脱分極のみならず受容体作動性アゴニストによる血管平滑筋収縮においても, G12/13 依存性機構とともに関与する。この Ca-PI3K-C2 アルファ依存的な機序により, Ca は効率良く MLC リン酸化, 従って収縮をひきおこす (Ca-induced Ca sensitization)。