

29SH-am07

エンドセリンの細胞増殖作用における NOX1/NADPH oxidase の役割

○伊神 香菜子¹, 岩田 和実¹, 矢部 千尋¹(¹京府医大・薬理)

【目的】肺高血圧症 (PAH) は肺動脈壁肥厚および肺動脈収縮亢進により肺動脈圧の上昇から心不全へと繋がる難治性の疾患である。本疾患には肺動脈平滑筋細胞の増殖や肺動脈の収縮を引き起こす血中エンドセリン (ET-1) の上昇が関わっていると考えられている。これら ET-1 の作用には活性酸素種 (ROS) が関与することが報告されている。近年 ROS の産生源として NADPH oxidase が注目されており、我々はその触媒サブユニットの 1 つである NOX1 mRNA の発現が他臓器と比較し肺組織において顕著に高いことを見出した。今回 PAH における NOX1 の役割を明らかにするために Nox1 遺伝子欠損マウス (KO) 由来の肺動脈平滑筋細胞 (PASMC) を用い、ET-1 刺激による細胞増殖亢進における NOX1 の役割を検討した。

【方法および結果】9 週齢のマウスの肺動脈から酵素法により PASMC を単離した。血清非存在下に ET-1 刺激を行い 24 時間後の細胞増殖率を生細胞中のミトコンドリア脱水素酵素活性を指標に検討した。ET-1 刺激により野生型マウス (WT) および KO 由来 PASMC で細胞増殖の亢進が認められたが、WT に比して KO で増殖率は有意に抑制されていた。ET-1 の細胞増殖作用には extracellular signal-regulated kinase (ERK) のリン酸化の亢進が関与することが知られるが、ET-1 刺激による ERK のリン酸化は WT と比較して KO では抑制されていた。

【結論】ET-1 による PASMC の増殖には NOX1 由来の ROS が関与することが示唆された。