

アンジオスタチンは血管内皮細胞の障害を抑制する

○川崎 靖¹, 横林 恵理子¹, 坂本 健太郎¹, 高木 はるか¹, 米澤 正¹,
杉山 晶規¹, 名取 泰博¹(¹岩手医大薬)

【目的】糖尿病の合併症の一つである糖尿病性腎症において、高血糖、脂質代謝異常および高血圧による血管内皮細胞の障害(微小炎症)が、病態の発症・進展に係わることが示唆されている。血管新生抑制や抗炎症作用を有するアンジオスタチンは、糖尿病性腎症の病態進展を抑制することが報告されているが、その詳細な作用機序は明らかにされていない。本研究では、アンジオスタチンによる腎保護作用機序の解明を目的として、アンジオスタチンが血管内皮細胞において障害を改善する機序について解析を行った。

【方法】高血糖あるいは炎症性物質とアンジオスタチンをヒト血管内皮細胞に添加し、血管内皮細胞に誘導される障害応答を ICAM-1、MCP-1 および eNOS の発現変化より調べた。アンジオスタチンの作用機序を調べるために、様々な炎症反応のシグナル経路の活性をウエスタンブロットと免疫化学染色により解析した。

【結果及び考察】炎症性サイトカインである TNF α や IL-1 β により、血管内皮細胞において ICAM-1 や MCP-1 の発現増加と eNOS の発現低下が確認され、血管内皮細胞の障害が誘導された。アンジオスタチンの添加により、IL-1 β による ICAM-1 や MCP-1 の発現に変化は観られなかったが、eNOS 発現低下はアンジオスタチン濃度依存的に抑制された。血管内皮細胞において、IL-1 β のシグナルにより NF- κ B は安定化し、核へと局在が変化する。しかし、アンジオスタチン存在下では、NF- κ B の核移行の障害が観察された。一方で、p38MAP カスケードおよび JNK カスケードの活性化はアンジオスタチンにより抑制されなかったことから、アンジオスタチンによる血管内皮細胞の障害抑制は NF- κ B カスケードの障害によることが示唆された。