

# 27T-pm10S

内皮細胞のシンデカン-4 は TGF- $\beta_1$  により二相性に発現調節される

○原 崇人<sup>1</sup>, 吉田 映子<sup>1</sup>, 藤原 泰之<sup>2</sup>, 山本 千夏<sup>3</sup>, 鍛冶 利幸<sup>1</sup> (<sup>1</sup>東京理大薬, <sup>2</sup>東京薬大薬, <sup>3</sup>東邦大薬)

【目的】動脈硬化病変は、今日の世界の死因の上位を占める循環器疾患の基礎病変であり、国際的に重要な公衆衛生上の問題となっている。プロテオグリカン (PGs) は主に細胞外マトリックスに存在する複合糖質の総称であり、動脈硬化病変の進展に伴い、血管壁ではヘパラン硫酸 (HS) を結合した HSPGs は動脈硬化の進展過程における減少が認められている。我々は、HSPG 分子種シンデカン-4 の発現が、動脈硬化病変において蓄積することが知られる TGF- $\beta_1$  とその受容体 ALK5 を介して抑制されることを明らかにしている。ALK5 は下流の Smad2/3 経路と MAPK 経路を活性化させることが知られているが、シンデカン-4 の発現調節に関わる ALK5 下流の分子メカニズムは不明であった。本研究の目的は、その詳細を解明することである。【方法・結果・考察】ウシ大動脈内皮細胞を使用し、定量的 RT-PCR と Western blot により検討を行った。その結果、1) シンデカン-4 は ALK5

下流に位置する Smad2 および Smad3 により恒常的に抑制されることが示された。また、2) TGF- $\beta_1$  によるシンデカン-4 の発現調節は二相性を呈することが明らかとなり、2a) TGF- $\beta_1$  は Smad3 を介した p38 MAPK の活性化を通じてシンデカン-4 の発現を一過性に上昇させ、2b) その後、時間の経過とともに、Smad2 と Smad3 の両分子、特に Smad3 の活性化によってシンデカン-4 の発現を抑制することが示された。本研究によって、内皮細胞における TGF- $\beta_1$  シグナリングを介したシンデカン-4 の発現調節の分子機構が初めて解明された。

