

26Y-am02S

血管内皮細胞由来細胞外小胞による血管内皮障害と ERK1/2 の関与

○成松 遥¹, 田口 久美子¹, 飛田 麻里¹, 長谷川 麻美¹, 松本 貴之¹, 小林 恒雄¹ (1星薬大)

[目的] 長期的な型糖尿病 (T2DM) は血管内皮障害を引き起こし、心血管疾患の発症進展リスクが上昇する。内皮細胞膜から放出される細胞外小胞 (EEVs) は、血管修復作用をもつ反面、血管内皮障害に関与しているという報告もあるが詳細な機序は不明である。そこで、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVECs) に High glucose (HG)、Angiotensin II (Ang II) を処置することにより、T2DM 時に多く見られる高血糖、高血圧状態を疑似的に作成し、血管内皮への影響を検討した。[方法] HUVECs の培養液内を Low glucose (LG)、HG に調整し、さらに Ang II 処置をそれぞれ行い EEVs を作成した。これら EEVs を通常マウス由来胸部大動脈に処置し、血管弛緩反応や各種タンパク発現を検討した。[結果] Ang II 処置をすることにより EEVs 量が増加した。LG + Ang II 処置群において、内皮依存性弛緩反応の減弱、NO 産生の減少はみられなかった。一方、HG + Ang II 処置群において内皮依存性弛緩反応の減弱、NO 産生の減少がみられた。このことより、HG + Ang II 処置群でのみ血管内皮障害が引き起こされていることが示唆された。さらに、タンパク発現を検討したところ、HG + Ang II 処置群において ERK 1/2 の活性の増加、eNOS の発現の減少がみられた。そこで、HG + Ang II に ERK 1/2 阻害剤を処置し作成した EEVs を胸部大動脈に処置したところ、HG + Ang II 処置群と比較して内皮依存性弛緩反応、NO 産生の改善がみられた。[考察] 今回、Ang II が EEVs 量を増加させることが明らかとなった。しかし、HG + Ang II 処置群でのみ血管内皮障害がみられたことから、高血糖状態によって EEVs の質が変化し、血管に付着することで血管内皮障害を引き起こす可能性が示唆された。さらに、EEVs の質の変化は ERK 1/2 の活性上昇が要因であると示唆された。