

27W-am08

血管内皮細胞遊走能におけるプロスタグランジン輸送体 OATP2A1 の役割

○丸山 詩央¹, 中西 猛夫¹, 玉井 郁巳¹ (¹金沢大院医薬保)

【背景・目的】 Prostaglandin E₂ (PGE₂) は血管新生を促し、大腸癌の進展に関わる。我々はこれまでに、PGE₂ に高い親和性を有する輸送体 (OATP2A1/*SLCO2A1*) 欠損が大腸癌の進展に抑制的に働くことを大腸腺腫症モデルマウスを用いた検討より報告した (1)。本研究では、血管内皮細胞の血管新生能に対して OATP2A1 がどのような役割を果たしているかについて検討した。

【方法】 *In vivo* 血管新生に対する OATP2A1 の関与は、野生型 (WT) および *Slco2a1*^{-/-} マウスにおいてスポンジ皮下移植モデルを作製し、スポンジ内のヘモグロビン (Hb) 量比較により評価した。 *In vitro* 血管新生における OATP2A1 の役割は、OATP2A1 阻害剤存在下 ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVECs) による細胞遊走能をスクラッチアッセイにより検討した。また、血管新生や遊走能に関連する遺伝子の発現変動は定量的 RT-PCR 法により測定した。HUVECs による PGE₂ 取込み活性は放射標識体を用いて定量した。

【結果・考察】 *Slco2a1*^{-/-} 由来のスポンジ内 Hb 量は、WT と比較して有意に減少した。また、HUVECs の遊走能および細胞接着因子 VE-cadherin の mRNA 発現量は、PGE₂ 受容体アンタゴニストおよび OATP2A1 阻害剤存在下で有意に低下した。HUVECs による [³H]PGE₂ 取込みは、OATP2A1 阻害剤存在下で有意な低値を示した。以上より、OATP2A1 機能抑制による細胞内 PGE₂ 量減少が血管新生に抑制的に作用することが示唆された。

(1) 大野康弘 等、日本薬学会第 135 年会、神戸、(2015)