

# 27W-am06

肝硬変由来門脈圧亢進症マウスの門脈平滑筋における TMEM16A チャンネルの機能発現低下

○古川 奈美<sup>1</sup>, 山村 寿男<sup>1</sup>, 近藤 るびい<sup>1</sup>, 鈴木 良明<sup>1</sup>, 今泉 祐治<sup>1</sup> (<sup>1</sup>名市大院薬)

【目的】門脈圧亢進症とは、門脈圧が亢進する疾患群の総称である。病態が進行すると脾腫、腹水、静脈瘤などの重篤な症状を呈する。その病態形成メカニズムには未解明な部分が多く、特に門脈平滑筋の機能変化についての知見は乏しい。門脈平滑筋には、細胞内  $Ca^{2+}$  濃度の上昇によって活性化する  $Ca^{2+}$  活性化  $Cl^{-}$  ( $Cl_{Ca}$ ) チャンネル分子として TMEM16A が豊富に発現し、門脈の自発収縮に寄与していることが知られている。本研究では、発症原因の異なる 2 種類の門脈圧亢進症モデル動物を用いて、TMEM16A チャンネルの機能発現解析を行った。

【方法】門脈圧亢進症モデル動物として、胆汁鬱滞性の肝硬変に併発して門脈圧亢進症を発症させる BDL マウスと、特発的な門脈圧亢進症を発症させる PPVL マウスを作製し、門脈平滑筋における TMEM16A の発現・機能変化を比較解析した。

【結果・考察】BDL 群の門脈平滑筋細胞では、Sham 群と比較して、TMEM16A の mRNA・タンパク質レベルでの発現低下と  $Cl_{Ca}$  電流の減少が認められた。また、BDL 群の門脈平滑筋自発収縮の TMEM16A 阻害薬感受性は減弱していた。PPVL 群では、上記のような変化は認められなかった。BDL 群でのみで TMEM16A の機能発現低下が認められたことから、その変化には肝硬変に関連した生体内物質の寄与が示唆された。そのため、肝硬変で血中濃度が上昇し、血管リモデリングを起こす内因性分子として Angiotensin II に着目した。門脈平滑筋を Angiotensin II 存在下で組織培養した結果、TMEM16A の mRNA 発現量は対照群より有意に低下した。以上より、肝硬変由来門脈圧亢進症の門脈平滑筋では、Angiotensin II の上昇が TMEM16A の発現・機能低下を誘導することが示唆された。本研究で得られた知見が、門脈圧亢進症の病態進行メカニズムの解明に役立つことが期待される。