

23O-am02S

大腸炎関連がんの病態における血管新生の促進と温度感受性 TRPV4 の関連

○出口 あゆか¹, 松本 健次郎¹, 森田 茜², 中原 努², 天ヶ瀬 紀久子³, 富永 真琴⁴, 加藤 伸一¹ (1)京都薬大 薬物治療, (2)北里大薬 分子薬理, (3)立命館大薬 病態薬理学研究室, (4)生理研 細胞生理研究部門)

【背景・目的】潰瘍性大腸炎患者では、罹患期間に依存して大腸がんのリスクが増大することが知られている。TRPV4 は温度感受性非選択的カチオンチャンネルであり、物理的刺激やアラキドン酸代謝物などにより活性化する。本研究で、アゾキシメタン(AOM)/デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)誘起大腸炎関連がんの病態における TRPV4 の関与について検討した。【方法】雄性 TRPV4 遺伝子欠損(TRPV4KO)および野生型(WT)マウスを使用した。大腸炎関連がんは AOM 腹腔内投与後、DSS の 5 日間自由飲水投与を繰り返すことにより惹起した。TRPV4、CD105、VEGF 受容体、F4/80 発現は免疫組織学的に解析した。腹腔マクロファージにおけるサイトカインおよびケモカイン発現は定量的 RT-PCR により測定した。ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) において、MTT、スクラッチアッセイにより増殖、遊走能を評価した。【結果】AOM/DSS 処置は大腸に多数の腫瘍を惹起したが、TRPV4KO では WT と比較して有意に抑制された。骨髄キメラマウスモデルを用いた検討において、この腫瘍の発生には骨髄由来細胞と血管内皮の TRPV4 が関与していることが示唆された。AOM/DSS 処置は新生血管マーカーである CD105 および VEGF 受容体発現を増大させたが、これらの増大もまた TRPV4KO では著明に抑制された。TRPV4 陽性の血管様構造は CD105 および VEGF 受容体と、また TRPV4 陽性細胞はマクロファージマーカーである F4/80 と共局在した。腹腔マクロファージにおける TRPV4 の活性化は、TNF- α および CXCL2 発現を有意に増大させた。また TRPV4 活性化により HUVEC の増殖と遊走能が亢進することが示唆された。【結論】骨髄由来マクロファージおよび血管内皮に発現増大する TRPV4 が、血管新生の促進を介して大腸炎関連がんの病態の進行に関与していることが示唆された。