

血管リモデリングにおけるプロスタノイドの役割解明

(課題番号 12671448)

平成12年度～平成13年度科学研究費補助金（基盤研究（C）(2)）研究成果報告書

平成14年3月

研究代表者

高 畑 治
(旭川医科大学医学部講師)

は し が き

研究組織

研究代表者：高畑 治 (旭川医科大学医学部講師)

研究分担者：牛首 文隆 (旭川医科大学医学部教授)

交付決定額 (配分額)

(金額単位：千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成12年度	1,500	0	1,500
平成13年度	600	0	600
総計	2,100	0	2,100

研究発表

発表論文

1. Osamu Takahata, Takayuki Fujino, Akiyoshi Hara, Fumitaka Ushikubi and Hiroshi Iwasaki. Role of Endogenous Prostaglandin I₂ in Vascular Remodeling. Anesthesiology 2001; 95:A632
2. Shuanglin Hao, Osamu Takahata, Hiroshi Iwasaki. Antinociceptive interaction between spinal clonidine and lidocaine in the rat formalin test: an isobolographic analysis. Anesthesia and Analgesia 2001; 92: 733-738
3. Yuji Okada, Akiyoshi Hara, Hong Ma, Chun-Yang Xiao, Osamu Takahata, Yutaka Kohgo, Shuh Narumiya, Fumitaka Ushikubi. Characterization of prostanoid receptors mediating contraction of the gastric fundus and ileum: studies using mice deficient in prostanoid receptors. British Journal of Pharmacology 2000; 131: 745-755
4. Ma, H., Hara, A., Xiao, C.-Y., Okada, Y., Takahata, O., Nakaya, K., Sugimoto, Y., Ichikawa, A., Narumiya, S. and Ushikubi, F. Increased bleeding tendency and decreased susceptibility to thromboembolism in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP₃. Circulation 2001; 104: 1176-1180
5. Xiao, C.-Y., Hara, A., Yuhki, K., Fujino, T., Ma, H., Okada, Y., Takahata, O., Yamada, T. Murata, T., Narumiya, S. and Ushikubi, F. Roles of prostaglandin I₂ and thromboxane A₂ in cardiac ischemia-reperfusion injury: a study using mice lacking their respective receptors. Circulation 2001; 104: 2210-2215

学 会 発 表

1. Osamu Takahata, Takayuki Fujino, Akiyoshi Hara, Fumitaka Ushikubi and Hiroshi Iwasaki: Role of Endogenous Prostaglandin I_2 in Vascular Remodeling. American Society of Anesthesiologists. 2001. October 16.
2. 高畑 治、高山浩二、牛首文隆、岩崎 寛:内因性プロスタグランジン I_2 の血管リモデリングに対する作用 日本麻酔科学会第 49 回大会 2002. 4. 20. 発表予定

学 会 発 表

Role of Endogenous Prostaglandin I₂ in Vascular Remodeling

Osamu Takahata, M.D.; Takayuki Fujino, M.D.; Akiyoshi Hara, Ph.D.; Fumitaka Ushikubi, M.D., Ph.D.; Hiroshi Iwasaki, M.D., Ph.D.

Anesthesiology & Critical Care Medicine and Pharmacology, Asahikawa Medical College, Asahikawa, Hokkaido, Japan

Background: In the vascular system, prostaglandin(PG)I₂ is produced mainly by the vascular endothelial cells. It has been reported that exogenous administration of PGI₂ and its analogues attenuates intimal thickening and atherosclerotic plaque formation (1), but the role of endogenous PGI₂ in vascular remodeling is still unknown. The purpose of this study was to determine the precise role of endogenous PGI₂ in vascular remodeling using mice lacking the PGI₂ receptor (*IP*^{-/-} mice).

Methods: Generation and maintenance of *IP*^{-/-} mice has been reported (2). These mice and wild-type control mice have been backcrossed to C57BL/6 mice more than 6 times, and all experiments were performed using 12-15-week-old (28-35 g) male mice. Mice were anesthetized with an intraperitoneal injection of ketamine HCl and xylazine. The left common carotid artery was ligated near the carotid bifurcation using an 8-0 polypropylene suture. All animals were killed 28 days after ligation of the carotid artery and fixed with 10% formalin in PBS under constant pressure. Morphometric analyses were performed on the carotid arteries, and the following parameters were measured: luminal area, area inside the inner elastic lamina (IEL) and area inside the external elastic lamina. The medial and intimal areas were calculated from these parameters.

Results: In non-ligated vessels, there was no difference of medial and intimal area between *IP*^{-/-} mice and wild-type mice. The ratio of ligated and non-ligated intimal area was 112.9 in *IP*^{-/-} mice and 3.6 in wild-type mice, respectively ($P<0.0001$). This ratio of medial area was 2.3 in *IP*^{-/-} mice and 1.2 in wild-type mice, respectively ($P<0.0001$). In ligated vessels, the intimal/medial area ratio was 1.25 ± 0.34 (mean \pm SE) in *IP*^{-/-} mice and 0.06 ± 0.03 in wild-type mice ($P<0.0001$). In *IP*^{-/-} mice, the neointimal area as a percentage of the IEL cross section area was $58.5\pm12.4\%$ in *IP*^{-/-} mice, which was significantly ($P<0.0001$) higher than that in wild-type mice ($4.8\pm2.4\%$).

Conclusion: The results show that significant suppression of ligation-induced neointimal formation by endogenous PGI₂. This means that endogenously produced PGI₂ plays an important role in ligation-induced vascular remodeling.

内因性プロスタグランジン I_2 の血管リモデリングに対する作用

高畑 治、高山浩二、牛首文隆、岩崎 寛

旭川医科大学麻酔・蘇生学教室、薬理学教室

血管リモデリングは血流変化に対する適応の一つと考えられており、血管平滑筋細胞の遊走、増殖により新生内膜が形成され血管径に変化をもたらす。このリモデリングは動脈硬化や血管形成術後の再狭窄の原因として注目されており、その機序として血小板や炎症性細胞の血管内皮への接着・浸潤が重要な役割を担っているとされている。アラキドン酸の代謝産物でありトロンボキサンとプロスタグランジン(PG)から成るプロスタノイドは血小板機能の主な調節因子であり、炎症性細胞浸潤に対しても大きく関わっている。このことから、プロスタノイドが血管リモデリングに深く関与していることが推察される。血管系の中で血管内皮細胞はプロスタグランジン I_2 を主に産生し、また外因性の PGI_2 や類似薬が内膜肥厚を軽減することが示されている。今回、プロスタノイド受容体の一つである IP 受容体の欠損($IP^{-/-}$)マウスを用い、血管リモデリングに対する内因性 PGI_2 の役割を検討した。

【方法】 12-15 週の野生型または $IP^{-/-}$ マウスを用い、麻酔後に左総頸動脈を内頸動脈と外頸動脈の分岐部近傍で完全結紮した。結紮後 4 週で両頸動脈を採取し、結紮部位より近傍の総頸動脈の形態学的変化を検討した。外弾性板・内弾性板・血管内腔の面積を計測し、頸動脈結紮による血管中層・内層の変化を調べた。

【結果】 非結紮側の頸動脈には野生型と $IP^{-/-}$ で形態学的な違いは見られなかった。頸動脈の結紮により新生内膜の形成と血管中層の肥厚がみられ、その程度は $IP^{-/-}$ マウスで有意に大きくなった($P < 0.01$)。また血管内層と中層の面積比は頸動脈の結紮により増加したが、その程度は $IP^{-/-}$ マウスでは野生型に比べ有意に大きくなった($P < 0.0001$)。

【考察と結語】 今回の結果から、頸動脈結紮モデルによる血管リモデリングの程度は、 IP 受容体の欠損マウスにおいて軽減することとなった。このことから内因性 PGI_2 が血管リモデリングにおいて重要な役割を担っていることが示唆された。