

報道関係各位

2024年10月1日

東京医科大学

心筋梗塞におけるステント留置後の再狭窄にプロスタグランディン E 受容体 EP4 による Fibulin-1 の産生亢進が関与

～内膜肥厚形成を抑制する新たな治療戦略となる可能性を示唆～

【概要】

東京医科大学（学長：宮澤啓介／東京都新宿区）、細胞生理学分野 横山詩子主任教授、救急・災害医学分野 奥村滋邦助教らの研究グループは、心筋梗塞におけるステント留置の後期合併症であるステント内再狭窄に、プロスタグランディン E (PGE₂) 受容体 EP4 シグナルによる糖蛋白 fibulin-1 の産生亢進が関与することを明らかにしました。

我々は EP4 レポーターマウスを用いて、大腿動脈における血管傷害後 2 週で内膜肥厚部の血管平滑筋細胞に顕著に EP4 と fibulin-1 の発現が顕著に増加することを見出しました。EP4 ヘテロ接合体欠損マウス、EP4 過剰発現マウス、及び fibulin-1 欠損マウスを用いて、EP4 刺激により増加した fibulin-1 は TGF- β /Smad3 を介して血管平滑筋細胞の遊走増殖を促進することを明らかにしました。さらに EP4 阻害薬の経口投与は、野生型マウスの血管傷害後の内膜肥厚を減少させることがわかりました。

薬剤溶出ステントの進歩は、血管の内膜肥厚形成の減少に大きく貢献していますが、いまだ治療効果は十分とはいえません。今回の研究により EP4 アンタゴニストの経口あるいは局所投与、fibulin-1 のダウンレギュレーションは内膜肥厚形成を抑制する新たな治療戦略となる可能性が示されました。

この研究成果は、2024年9月22日、国際雑誌「Cardiovascular Research」に掲載されました。

【本研究のポイント】

- PGE₂ 受容体である EP4 が TGF- β /Smad3 を介して fibulin-1 を増加させ、血管平滑筋細胞の遊走増殖を促進し内膜肥厚を形成させる。
- EP4 アンタゴニストの経口投与は血管傷害後の内膜肥厚形成を抑制する。

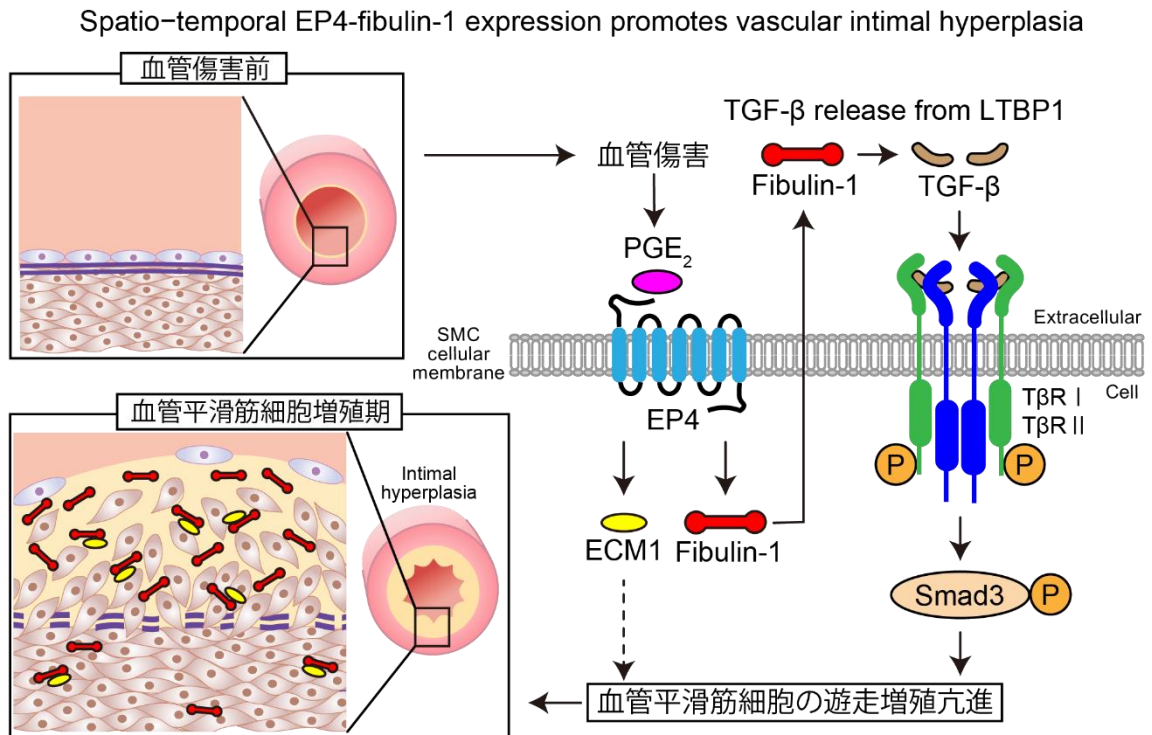
【研究の背景】

血管再狭窄は、バルーン血管形成術やステント留置術などの機械的損傷に対する創傷治癒反応です。シロリムスなど血管平滑筋の細胞増殖を抑える薬剤をステントに塗布した薬剤溶出ステント (DES) は再狭窄の割合を大幅に減少しました。しかしながら、ステント再狭窄は依然として全患者の約 5-10% で発生しており、再狭窄後の根本的な治療がないこと、再狭窄がおこるメカニズムが完全に解明されていないことが問題となっています。

PGE₂ が血管再狭窄を増悪することは知られており、その産生酵素である COX-2 の阻害は動物およびヒトにおいて内膜肥厚形成を抑制します。しかしながら、COX-2 阻害薬は胃潰瘍や血栓性塞栓などの心血管系への副作用のため治療薬として長期に用いることはできません。そのため新たな治療戦略として PGE₂ よりさらに下流のメカニズム、つまり PGE₂ 受容体とその作用機序を解明することで副作用が少なく、かつ内膜肥厚を抑制する薬を開発できる可能性があると考えました。

【本研究で得られた結果・知見】

血管傷害部位ではプロスタグランジン E が産生されていることが知られていますが、その受容体の時空間的な発現パターンは明らかにされていなかったことから、本研究では PGE₂ の下流にある EP4 に着目し、EP4 の時空間的発現、さらにはその下流にある分子メカニズムを解明することを目的としました。我々の研究室では EP4 レポーターマウス (*Ptger4*-IRES-nlsLacZ) を新たに作製し、EP4 の発現を可視化することで大腿動脈ワイヤー損傷後 2 週に内膜肥厚部の血管平滑筋細胞に EP4 が高発現することを見出しました。この時期は平滑筋細胞の増殖により内膜肥厚形成が亢進しています。また、網羅的遺伝子解析より血管平滑筋細胞において PGE₂-EP4 刺激は fibulin-1 を顕著に増加していることがわかりました。EP4 ヘテロ接合体欠損マウス (*Ptger4*^{fl/+}; *SM22-Cre*)、EP4 過大発現マウス (*Ptger4*-Tg)、Fibulin-1 欠損マウス (*Fbln1*^{fl/fl}; *SM22-Cre*) を用いることで、血管傷害部位で産生される PGE₂ は EP4 を刺激して fibulin-1 を増加させ、TGF- β /Smad3 シグナルを介して血管平滑筋細胞の遊走増殖を促進させて内膜肥厚形成を促進することを明らかにしました。また、EP4 アンタゴニストの全身投与は血管損傷後の内膜肥厚を減少させることがわかりました。



図：EP4-Fibulin1 は血管傷害後に高発現し、TGF-β/Smad3 を介して血管平滑筋細胞の遊走増殖を促進して内膜肥厚形成を促進する。

【今後の研究展開および波及効果】

今回の研究により EP4 アンタゴニストの経口、局所投与、あるいは fibulin-1 のダウンレギュレーションは内膜肥厚形成を抑制する可能性が示され、ステント内再狭窄に対する新たな治療戦略となることが期待されます。

【論文情報】

タイトル：Spatiotemporal EP4-fibulin-1 expression is associated with vascular intimal hyperplasia

著者：Shigekuni Okumura, Sayuki Oka, Takako Sasaki, Marion A. Cooley, Yuko Hidaka, Hana Inoue, Hitoshi Nishijima, Shin-Ichiro Ohno, Shota Tanifuji, Mari Kaneko, Takaya Abe, Masahiko Kuroda, Tadashi Yokosuka, Richard M. Breyer, Hiroshi Homma, Yuko Kato, Utako Yokoyama* (*：責任著者)

掲載誌名：Cardiovascular Research

DOI：10.1093/cvr/cvae211

【主な競争的研究資金】

MEXT/JSPS KAKENHI [JP24K12141 to S. Okumura, JP20H03650, JP20K21638, JP23K18320, JP24K02427 to U.Y., JP20K17730, JP23K05605 to S.T.]; the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) [JP22ym0126806, JP23ym0126806, 23ek0210183s0101, 24ek0210183s0102 to U.Y.]; Lydia O’Leary Memorial PIAS Dermatological Foundation/Elastin molecular research grant to Y.K.; Tokyo Medical University

KAKENHI Follow-up Grant to S. Okumura; and research support from the Center for Diversity at Tokyo Medical University (TMUCD-202205, TMUCD-202309 to S.T.).

【細胞生理学分野ホームページ】

<https://tokyo-med-physiology.jimdofree.com/>

【救急・災害医学分野ホームページ】

<https://tokyo-med-er.jp/>

○研究内容に関するお問い合わせ先

東京医科大学 細胞生理学分野

TEL : 03-3351-6141(代表)

E-mail : uyokoyam@tokyo-med.ac.jp

○取材に関するお問い合わせ先

学校法人東京医科大学 企画部 広報・社会連携推進室

TEL : 03-3351-6141 (代表)

E-mail : d-koho@tokyo-med.ac.jp

大学 HP : <https://www.tokyo-med.ac.jp/>