

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

血栓と循環 (2011.03) 19巻1号:189～191.

【血栓症に関するQ&A(PART6)】

薬剤

プロスタサイクリンと血管再生について教えてください

川辺淳一

プロスタサイクリンと血管再生について教えてください。

川辺淳一

旭川医科大学 心血管再生先端医療開発講座

古くて新しい血管プロスタノイドープロスタサイクリン

プロスタサイクリン (PGI₂) は、主に血管内皮で産生され、血管局所で強力な血小板活性抑制や血管平滑筋弛緩さらに平滑筋細胞増殖抑制作用を発揮し、血管機能維持に重要な役割をもつ血管プロスタノイドとして知られています。構造的に安定なPGI₂合成アナログが開発されると、上記の薬理作用を期待し、閉塞性動脈硬化症などの末梢虚血性疾患や肺高血圧症の治療薬として臨床利用され、その有効性が証明されています。

一方、基礎研究の分野でも、様々なPGI₂アナログを用いた薬理学的研究に加え、PGI₂合成酵素 (PGS) 遺伝子導入やPGI₂特異的受容体であるIP欠損動物などを用いた分子生物学的アプローチの研究から、新しいPGI₂の作用や生体における役割が明らかになってきました⁽¹⁾。その中でも、注目されている作用の一つが血管再生作用です。最近の再生医学医療の進歩を背景に、様々な細胞や遺伝子導入研究のなかでPGI₂の血管再生作用が確認され、新たな臨床応用が期待されるようになってきました。

プロスタサイクリンの血管再生作用

動脈硬化において、血栓形成や平滑筋細胞増殖に加えて障害血管内皮の再生度（再内皮化）も重要な病態進展の影響因子の一つです。IP欠損マウスにおける障害血管の再内皮化の減弱と血管リモデリング増強や、PGI₂アナログやPGS遺伝子導入による再内皮化の促進と血管リモデリング抑制効果など、PGI₂による障害血管の内皮再生を促す効果が報告されています^(2,3)。また、PGI₂アナログやIP欠損マウスなどを用いた研究で、末梢動脈閉塞モデルなど虚血臓器における血管新生をPGI₂が促進する、あるいは骨髄細胞やhepatocyte growth factor (HGF) 遺伝子導入療法の血管新生効果をPGI₂が相乗的に高めるという報告もされています⁽⁴⁾。

以上のように、障害血管の内皮再生や虚血臓器における血管新生といった血管再生にPGI₂が密接に関与していることは、多くの*in vivo*病態モデルで明らかになってきました。PGI₂の血管再生作用の機序に関して、PGI₂の血管拡張作用により、血管新生作用の「主役」の骨髄細胞や血管増殖因子（遺伝子）を局所にデリバリーしやすくする、あるいは血管周囲の組織での血管増殖因子産生を促進するなど「脇役」として間接的に働くことが想定されていました。最近、血管再生の当事者である血管内皮細胞あるいは血管前駆（幹）細胞への直接作用を介して血管再生に寄与していることが明らかになってきました。

内皮細胞におけるプロスタサイクリンの役割

PGI₂の作用の多くは、細胞膜にある特異的受容体IPからGs-cAMP伝達系を通じて発揮されています。内皮細胞にもIPが発現していることが知られていましたが、PGI₂

の作用は不明でした。 PGI₂アナログ化合物が開発されると、PGI₂の内皮細胞の増殖、管腔形成などの血管新生作用が明らかにされてきました。 内皮細胞内のeNOSは、内皮依存性弛緩作用はもとより、内皮増殖や血管新生などにも関わる重要な蛋白ですが、PGI₂はIP-cAMP系を介してeNOSとの密接なクロストークを通じて内皮機能を調節していることが報告されています⁽⁵⁾。 また、内因性PGSの一部は核膜に局在し、IP以外の情報伝達系の存在が推測されてきましたが、その一つが核内受容体 Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR)であることがわかってきました⁽⁶⁾。 現在、PGI₂による血管新生作用の一部もIP非依存性にPPARを介していることが報告されています。 PPAR系は、血管新生も含め様々な細胞機能調節に重要な情報伝達系であり、さらなるPGI₂の新たな役割解明の糸口になることが期待されています。

プロスタサイクリンの新しい標的細胞—血管前駆（幹）細胞

最近、PGI₂は内皮細胞に加えて血管再生に大きな役割をもつ内皮前駆細胞（endothelial progenitor cells; EPC）や間葉系幹細胞（mesenchymal stem cell; MSC）に作用して、障害血管の再内皮化や血管新生作用を促進することが明らかになってきました。我々は、骨髄IP欠損マウスモデルを用いて、障害血管の再内皮化におけるEPC機能にPGI₂が重要な役割を果たすことを報告しました⁽⁷⁾。 PGI₂は、EPCにおいてIP依存性にインテグリン接着分子発現を誘導し、末梢血へ動員されたEPCの障害血管壁への付着・増殖を亢進させ、障害血管の内皮再生を促すことを明らかにしました。

Heらは、長期培養して調製した内皮へ分化の進んだlate EPCを用いて、細胞の管腔形成など血管新生能がPGI₂により促進することを報告しています⁽⁸⁾。 IshiiらはPGS遺伝子導入によりMSCに持続的にPGI₂を産生させるとMSCの局所での生存率や血管増殖因子産生を亢進させ、血管新生および下肢虚血改善効果が亢進することを報告しています⁽⁹⁾。 EPCの発見当初は、内皮細胞化して新生血管の構成に寄与すると想定されていましたが、実際の生体内での血管新生において、むしろ血管新生因子産生などを介した間接的に血管新生をサポートする機序が主と考えられています⁽¹⁰⁾。 我々は、IP欠損マウスの下肢虚血モデルを用いて検討したところ、虚血組織の長期にわたる安定した血流改善には組織局所の血管へのPGI₂作用よりEPCのPGI₂系が重要であることがわかりました⁽¹¹⁾。 興味深いことに、PGI₂はEPCの血管増殖因子産生能を亢進するとともに、新生血管内皮周囲への付着を促進し、新生血管の「量」ばかりでなく安定した新生血管の形成という「質」にも作用することが推測されています。

まとめ

急速な高齢化を背景に、動脈硬化関連疾患が増加している中で、PGI₂の血管再生という新たな作用が明らかにされ、その臨床的意義が見直されています。 今後、再生医療もふくめ、これらの新しいPGI₂の作用を生かした臨床応用につながっていくことを期待したい。

References

- 1) Kawabe J, Ushikubi F, Hasebe N: Prostacyclin in vascular diseases –Recent insights and future perspectives-. *Circulation J* **74**: 836-843, 2010
- 2) Cheng Y, Austin SC, Rocca B, et al: Role of Prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A₂. *Science*, **296**: 539-541, 2002
- 3) Numaguchi Y, Naruse K, Harada M, et al: Prostacyclin synthase gene transfer accelerates reendothelialization and inhibits neointimal formation in rat carotid arteries after balloon injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **19**: 727-733, 1999
- 4) Hiraoka K, Koike H, Yamamoto S, et al: Enhanced therapeutic angiogenesis by cotransfection of prostacyclin synthase gene or optimization of intramuscular injection of naked plasmid DNA. *Circulation* **108**: 2689-2696
- 5) Niwano K, Arai M, Tomaru K, et al: Transcriptional stimulation of the eNOS gene by the stable prostacyclin analogue beraprost is mediated through cAMP-responsive element in vascular endothelial cells. Cross link between PGI₂ signal and NO pathways. *Circ Res* **93**: 523-530, 2003
- 6) Lim H and Dey S K: A novel pathway of prostacyclin signaling –Hanging out with nuclear receptors. *Endocrinology* **143**: 3207-3210, 2002
- 7) Kawabe J, Yuhki K, Okada M, et al: Prostaglandin I₂ promotes recruitment of endothelial progenitor cells and limits vascular remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **30**: 464-470, 2010
- 8) He T, Lu T, d’Uscio LV, et al: angiogenic function of prostacyclin biosynthesis in human endothelial progenitor cells. *Circ Res* **102**: 80-88, 2008
- 9) Ishii M, Numaguchi Y, Okumura K, et al: Mesenchymal stem cell-based gene therapy with prostacyclin synthase enhanced neovascularization in hindlimb ischemia. *Atherosclerosis* **206**, 109-118, 2009
- 10) Tongers J, Roncalli JG, Losardo DW: Role of endothelial progenitor cells during ischemia-induced vasculogenesis and collateral formation. *Microvasc Res* **79**, 200-206, 2010
- 11) Okada M, Kawabe J, Aburakawa Y, et al: Prostacyclin relieves peripheral ischemia through enhancement of critical functions of endothelial progenitor cells. *Circulation* **118**, S479, 2008

抗動脈硬化・抗虚血効果

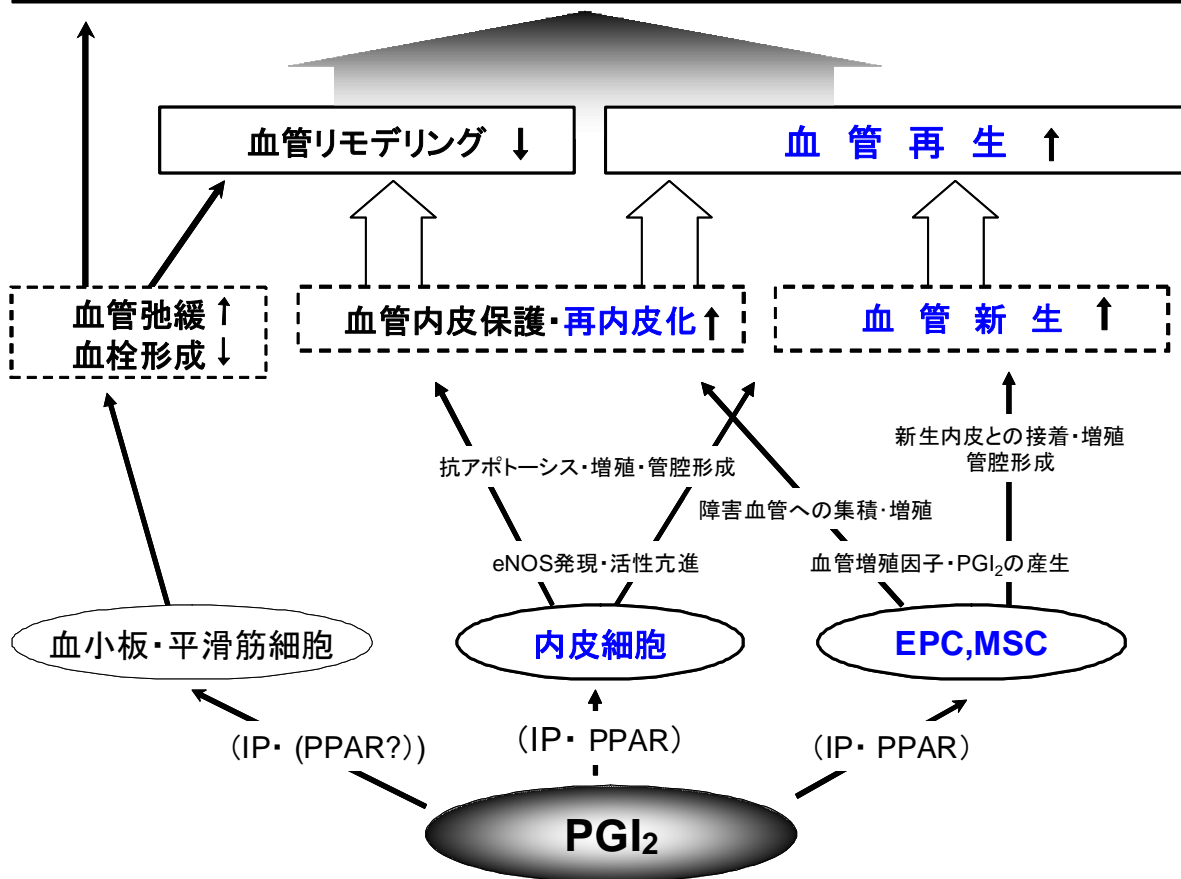


図1 プロスタサイクリン (PGI₂)の血管再生作用

血小板や平滑筋細胞への作用以外に、血管内皮や内皮前駆細胞 (EPC)、間葉系幹細胞 (MSC) に対して PGI₂ の特異的受容体 IP や核内受容体 PPAR 伝達系を介して、既存血管の内皮保護や再生、さらに血管新生といった血管再生に寄与している。これらの多様な作用を介して、PGI₂ は動脈硬化抑制、虚血臓器保護に重要な役割をもつものと考えられる。