

〈7〉 アドレノメデュリン-RAMP2 系による初期胚発生、着床、胎仔発育制御機構の 解明

信州大学大学院医学系研究科臓器発生制御医学講座 新藤 優佳

アドレノメデュリン(AM)はヒト褐色細胞腫から分離同定された生理活性ペプチドである。AM は当初、血管拡張作用を有する物質として発見されたが、その後の研究から、全身に広く分布し、多彩な生理活性を持つことが明らかとなってきた。我々はこれまでに、AM 及びその受容体活性調節蛋白である RAMP2 のノックアウト(KO)マウスを作製し、AM-RAMP2 系の病態生理学的意義を検討してきた。AM, RAMP2KO ホモ接合体は、共に胎生中期に全身性浮腫や出血により致死となる。本研究では、KO マウス胎仔を用いて、発生における AM-RAMP2 系の意義について検討を行った。

E12.5-15.5 のマウス胎仔より、皮膚サンプルを採取、展開標本を作製し、CD31, podoplanin に対する免疫染色を行うことで、各々、血管・リンパ管発生の空間的、経時的変化を追跡した。野生型マウス胎仔では、はじめに原始血管叢様の構造が出現し、続いて太い径の血管の出現がみられ、血管の階層構造の形成と、分岐数の増加及び血管網の複雑性の増加過程が観察された。一方、リンパ管については、血球様構造が弱く染色される段階から、リンパ管の管腔形成開始が確認され、その後、太い管の出現が認められた。しかし、リンパ管の構造は、血管と比較して単純であり、複雑な階層構造出現までは認められなかった。また、胎生中期でも初期の段階では、CD31 と podoplanin は、重なって描出される部分も多く認められた。一方、後期の段階では、血管とリンパ管の構造は免疫染色では重ならず、各々別々の脈管系として成熟していくことが示唆された。

AMKO では、E12.5 から血管の異常が観察され、E13.5 においては、血管網の形成が進まずに、粗造な血管構築であることが示唆された。一方、リンパ管については、リンパ管発生が進む前に致死となってしまうため、野生型との間に大きな変化を読み取る事はできなかった。RAMP2KO では、E13.5 における血管網の発達は、野生型に比べ著しく低下しており、AMKO と比較しても、さらに低下していた。リンパ管については、E14.5 の野生型では鮮明に描出されるが、RAMP2KO では、不鮮明に太い管腔構造が描出された。

以上の結果から、AM-RAMP2 系の、胎生中期発生段階における血管、リンパ管新生作用が明らかとなった。

参考文献

1. Shindo Y et al. Regulation of angiogenesis and vascular integrity by adrenomedullin-RAMP2 system. 血管, 32: 33-35, 2009.
2. Shindo Y et al. GPCR modulator protein RAMP2 is essential for angiogenesis and vascular integrity. J Clin Invest., 118: 29-39, 2008.