

〈4〉発生および胎児胎盤循環におけるアドレノメデュリン-RAMP2系の役割

新藤 隆行

信州大学大学院医学研究科臓器発生制御医学講座

アドレノメデュリン (AM) は、血管平滑筋細胞及び内皮細胞などから産生される52個のアミノ酸からなるペプチドである。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、その後の研究から抗酸化作用、抗炎症作用、抗動脈硬化作用など多彩な生理活性を持つことが明らかとなってきた。一方、妊娠中に血中AM濃度が高値を示すこと、羊水ならびに羊膜においてAMが高発現していることから、生殖、発生への関与も注目されている。

我々はAMのノックアウトマウス (AM^{-/-}) を作成し、AM^{-/-}では、胎盤の発育異常、臍帯動脈の血流異常、胎児血管の発達異常と共に、胎生中期に出血や全身性浮腫が原因で致死である事を見いだした。この研究から、AMが、胎児胎盤循環や、胎児発生そのものに必須な生理活性物質であることがはじめて明らかとなった。

更に最近我々は、AM受容体活性調節タンパク RAMP2のノックアウトマウスを新たに作成した。RAMP2ノックアウトマウスホモ接合体 (RAMP2^{-/-}) は、胎生中期で、著明な全身性浮腫により致死となったが、その程度はAM^{-/-}と比較して重度であった。更にRAMP2^{-/-}胎児では血管の構築に大きな異常を認め、細動脈では、血管内皮細胞が変形し、基底膜より剥離している像が認められた。また、大動脈壁では、平滑筋層の菲薄化と、細胞同士の解離が見られた。こうした変化は、胎児胎盤循環の異常に加えて、胎児側でAM-RAMP2系が傷害される事で、基底膜構造や、血管構成細胞の細胞間接着が傷害を受けることが原因と考えられた。

以上の結果から、AM-RAMP2系は、胎児胎盤循環や胎児発生において必須であり、今後、新たな治療標的として重要と考えられた。

参考文献

- 1 . Shindo T. Adrenomedullin Chapter 9: Knockout mice and transgenic mice. Kluwer Academic Press, pp167-173, 2005.
- 2 . Shindo T, et al. Endogenous aCGRP protects against concanavalin A-induced hepatitis in mice. Biochem Biophys Res Commun, 1: 152-158, 2006.