

23 血管内皮shear stress応答に関わる脂質シグナルの解明

有田 誠

**【目的】** 血管内皮細胞は血流に起因するずり応力 (shear stress) に応答して、遺伝子発現や形態、機能を変化させる。一方で、粥状動脈硬化は血流が大きく変化する血管の湾曲部や分岐部に好発することが知られており、shear stress 環境の変化が内皮細胞の形質を変化させ、粥状硬化、動脈瘤、血管炎、など、血管病変の進展を左右すると考えられている。このような shear stress に応答する血管内皮ホメオスタシスの分子機序を明らかにすることは、血管病変に対する予防、治療の開発への道を開くと思われる。そこで本研究では、生化学的解析が可能なスケール (10<sup>6</sup>オーダーの細胞数) で培養した血管内皮細胞に流体力学的に設計された流れ負荷装置で定量的な shear stress を作用させ、細胞内脂質代謝の変化や遺伝子発現制御を包括的に解析することで、shear stress に対する未知の細胞応答メカニズムを捉え、それらの血管病態における役割を解明することを目的とした。

**【方法】** ヒト肺動脈内皮細胞 (HPAEC) を培養し、定常的な流れずり応力 (shear stress) を細胞に負荷した。経時的に細胞を回収し、遺伝子発現パターンの変化について RNA-Seq 解析、および細胞内脂質代謝の変化について、質量分析システム (LC/QTOF-MS) とデータ解析ソフトウェア (MS-DIAL) を用いたノンターゲットリポドミクス解析を行った。

**【結果】** HPAEC に動脈の正常域の laminar shear stress (15 dynes/cm<sup>2</sup>) を 24 時間負荷することにより、炭素数 12~14 の中鎖アシル側鎖を含有するエーテル型脂質 (エーテル型ホスファチジルコリン (ePC)、エーテル型ホスファチジルエタノールアミン (ePE)、エーテル型ジアシルグリセロール (eDG)、エーテル型トリアシルグリセロール (eTG)) が特徴的に増加することを見出した。細胞内でのエーテル型脂質の生合成およびβ酸化による中鎖脂肪酸の生成は主にペルオキシソームで行われることから、laminar shear stress の負荷に応答してペルオキシソームの脂質代謝機能が制御されている可能性が示唆された。さらに、代謝前駆体である中鎖アルキルグリセロール (12-alkyl glycerol, 12AG) を細胞に添加すると、中鎖アシル側鎖を含有するエーテル型脂質の増加に伴い、ホルボールエステル (PMA) 刺激による接着因子 VCAM-1 の発現誘導が顕著に抑制された。同様の現象は正常な laminar shear stress に晒された血管内皮細胞でも見られ、今回見いだされた事象は細胞内の脂質リモデリングを介した新しい環境適応メカニズムであると考えられた。また、本研究で見いだされた中鎖脂肪酸含有エーテル脂質の新機能からは、新しい機能性脂質として動脈硬化症や血管炎など血管病変の病態解明、および予防・治療に適用される可能性が示唆された。

血管内皮細胞の Laminar shear stress 応答に関わる細胞内脂質リモデリング

