

## 7-5.

細胞外マトリックス **versican** の大動脈瘤の進行における役割の検討

(大学院修士課程 2年細胞生理学分野)

○飯田 早紀

(大学：細胞生理学)

廣見 太郎、中村 隆、横山 詩子

(医学部医学科 3年)

三橋 龍

【目的】 腹部大動脈瘤 (AAA) は腹部大動脈径が正常の 1.5 倍以上に拡張した状態と定義され、65-79 歳男性の 1.5% が罹患していると報告されている。リスクファクターのコントロールによる予防の他、血管ステントや手術以外の治療法がなく、進行を遅らせる薬剤は見つかっていない。また、所属研究室では、血管平滑筋層においてプロスタグランジン E2 受容体の 1 つである EP4 の発現の増加が AAA の進行に関与することを見い出してきた。これらの背景より、本研究では、AAA における EP4 の作用機序の解明を目的とした。

【方法】 Cre-loxP システムを使用した血管平滑筋細胞特異的 EP4 過大発現マウス (EP4-Tg) と EP4 を過大発現していないマウス (Non-Tg) にアンジオテンシン II (AngII) を 4 日間投与して、AAA モデルを作製した。腹部大動脈組織を用いて、Elastica van gieson 染色し、Elastin grade で弾性線維の破壊の程度を評価した。また、Alcian Blue 染色によって酸性ムコ多糖類、免疫組織染色によって cleaved versican と versican の切断酵素である ADAMTS5 の発現を検討した。

【結果】 AngII 投与 4 日間後の腹部大動脈の Elastin grade は、EP4-Tg ( $n=3$ ) が  $1.5 \pm 0.0$ 、Non-Tg ( $n=4$ ) が  $1.2 \pm 0.1$  であり、Non-Tg に比べて EP4-Tg の弾性線維の破壊が高度だった。ムコ多糖類の血管平滑筋層における発現面積比 (%) は、EP4-Tg が  $59.0 \pm 7.0\%$ 、Non-Tg が  $45.7 \pm 4.9\%$  で、Non-Tg に比べて、EP4-Tg での発現が多かった。cleaved versican の発現は、EP4-Tg が  $30.4 \pm 2.0\%$ 、Non-Tg が  $53.9 \pm 14.8\%$ 、ADAMTS5 の発現は、EP4-Tg が  $49.6 \pm 5.6\%$ 、Non-Tg が  $67.8 \pm 5.0\%$  と、どちらも Non-Tg に比べて、EP4-Tg での発現が少なかった。

【結論】 AAA モデルマウスの腹部大動脈の血管平

滑筋層において、破壊の程度が高度になると cleaved versican の発現が少なくなる傾向が認められた。血管平滑筋の EP4 が、ADAMTS5 による versican の切断を抑制し、AAA の進行に関与することが示唆された。

## 7-6.

## Drug screening for propofol infusion syndrome (PRIS) using zebrafish model

(大学院博士課程 3年麻醉科)

○松本 りか、鈴木 直樹

(大学病院：麻醉科)

内野 博之

(大学：病態生理学)

中屋敷真未、川原 玄理、林 由起子

【Introduction】 PRIS is a rare and fatal multisystem disorder including rhabdomyolysis caused by long-term high-dose administration of propofol. Detailed pathomechanism of PRIS has not yet been elucidated. In this study, we produced a zebrafish model of PRIS and screened therapeutic drugs for PRIS.

【Method】 Wild-type zebrafish larvae of 4 days post fertilization (4 dpf) were cultured in fish water containing 0, 62, 125, 250 and 500  $\mu\text{M}$  of propofol for 1, 3, 6 and 24 hours. The structure of skeletal muscle was analyzed by birefringence assay and determined the suitable experimental condition as a PRIS model. Drug screening was performed using a chemical library containing 1,280 drugs. Wild-type zebrafish larvae at 4 dpf were treated with 125  $\mu\text{M}$  of propofol and 10  $\mu\text{M}$  of each drug for 3 hours. After drug treatment, structural change of skeletal muscle was analyzed by birefringence assay. Gene expression of drug-treated fish was analyzed with real-time PCR.

【Result】 Treatment with 125  $\mu\text{M}$  of propofol for 3 hours induced structural abnormality of skeletal muscle of zebrafish larvae by birefringence assay under anesthesia. We are screening the drug library and found some candidate drugs to improve muscle structural abnormalities of propofol-treated fish.

【Discussion】 These results suggested that our zebrafish model of PRIS and the candidate drugs we found will