

## 令和5年度 学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input type="checkbox"/> 奨励研究助成金 <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金</span>
	<input type="checkbox"/> 21世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金) <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 国際共同研究推進助成金</span>
	<input checked="" type="checkbox"/> 一般研究助成 <span style="float: right;"><input type="checkbox"/></span>
研究課題名	慢性炎症においてヒスタミンが IL-33・ST2L を介して誘導する血管新生の機序の解明
研究者所属・氏名	研究代表者：医学部薬理学教室 ハティポール オメル ファルク 共同研究者：医学部薬理学教室 高橋 英夫 医学部薬理学教室 和氣 秀徳 医学部薬理学教室 西中 崇

### 1. 研究目的・内容

慢性疾患におけるヒスタミンによって誘発される血管新生調節に関与するメディエーターの役割を調査するアプローチは、血管新生依存性炎症性疾患の治療に大きな可能性を秘めている可能性がある。本研究の目的、ヒスタミンがどのような機序で血管新生を誘導するかを解明することである。

### 2. 研究経過及び成果

#### 材料と方法

EA.hy926 細胞株を使用し、Matrigel 上でのチューブ形成アッセイ、細胞生存率アッセイ、定量的 RT-PCR、ELISA、およびゼラチンジモグラフィーを含むさまざまなアッセイを実施した。ヒスタミンと各種阻害剤 (H1, H2, H3, H4 受容体、PKC、VEGFR1、VEGFR2、および MMPs) を用いて、ヒスタミン誘発性血管新生に関与する経路を決定した。

#### 結果

- ① **ヒスタミンは H1 受容体と PKC を介して EA.hy926 細胞のチューブ形成を増加させる:** ヒスタミンは EA.hy926 細胞で用量依存的にチューブ形成を増加させ、10-30 μM の濃度でピークに達した。このチューブ形成は H1 受容体拮抗薬 (セチリジン) および PKC 阻害薬 (Go6983) によって有意に抑制されたが、H2, H3, H4 受容体の阻害剤では抑制されなかった。
- ② **ヒスタミン刺激による VEGF 発現の上昇と VEGFR2 依存性チューブ形成:** ヒスタミン刺激により VEGF mRNA およびタンパク質の発現が上昇し、VEGFR2 の阻害はヒスタミン誘発性チューブ形成を抑制したが、VEGFR1 の阻害効果は示さなかった。このことは、VEGFR2 がこのプロセスにおいて重要な役割を果たしていることを示唆する。
- ③ **ヒスタミン刺激による MMP-9 および MMP-14 の発現増加と VEGF 解放による血管新生促進:** ヒスタミン刺激により MMP-9 および MMP-14 の発現が増加したが、MMP-2 の発現には影響がなかった。ヒスタミン誘発性チューブ形成は MMP 阻害剤 (GM6001) によってブロックされ、MMP-9 および MMP-14 が ECM から VEGF を解放して血管新生を促進する役割を果たしていることが示唆された。

#### 議論

ヒスタミンが H1 受容体の活性化、PKC シグナル伝達、VEGF および MMP の発現を通じて血管新生を促進する経路を示した。この経路は、ヒスタミンが血管新生を促進する新たなメカニズムを明らかにし、がんや慢性炎症性疾患などの異常な血管新生を伴う疾患の治療標的としての可能性を示唆する。

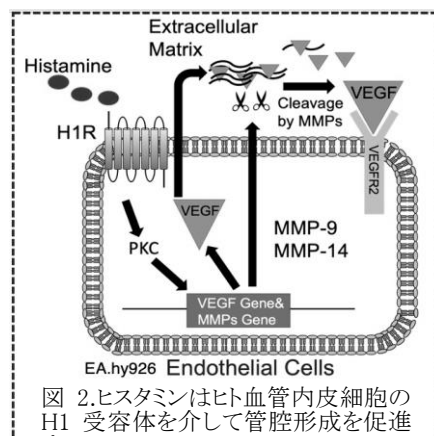


図 2. ヒスタミンはヒト血管内皮細胞の H1 受容体を介して管腔形成を促進

### 3. 本研究と関連した今後の研究計画

本研究において、ヒスタミンが IL33 およびその受容体である ST2 の発現を増加させることも確認した。今後の研究では、このヒスタミンによる IL33/ST2 シグナル経路の詳細なメカニズムを解明することを目指す。また、この経路が血管新生や炎症応答に与える影響を調査し、新たな治療ターゲットとしての可能性を探る。

さらに、ヒスタミンと IL33/ST2 の相互作用が他の細胞や組織に及ぼす影響も評価する予定である。特に、アレルギー反応および癌の血管新生における役割を明らかにし、これらの疾患に対する新たな治療戦略の開発に貢献することを目指す。

### 4. 成果の発表等

発表機関名	種類 (著書・雑誌・口頭)	発表年月日 (予定を含む)
第 96 回日本生化学会大会	ポスター発表	2023 年 10 月
第 39 回 創薬・薬理フォーラム岡山	口頭発表	2023 年 7 月
第 55 回日本結合組織学会学術大会	ポスター発表	2023 年 6 月
第 97 回日本薬理学会年会	ポスター発表	2023 年 12 月