

血中前駆細胞による血管修復と病変形成

—骨髄由来血管前駆細胞の同定と機能解析—



佐田 政隆

東京大学大学院医学系研究科 客員助教授

1. 私が知りたかったこと

「動脈硬化」は心筋梗塞、脳梗塞、腎不全、四肢の壊死といった全身臓器の障害の原因となる。高齢化、食生活の欧米化とともに患者数は増加しているが、詳細な機序は不明である。動脈硬化は血管の傷害を契機に発症すると考えられている。近年、様々な分化能を有する組織幹細胞が成体においても残存しており、遠隔臓器の修復や再生に関与することが明らかになった。そこで、血管病の発症と進展における血中前駆細胞の関与を検討するため本研究に着手した。また、血中前駆細胞の性状を明らかにして、動脈硬化の診断、治療へ応用することを目標とした。

2. 研究の狙い

動脈硬化や血管形成術後再狭窄、移植後血管障害といった血管病では、平滑筋細胞の蓄積が主要要因である。この原因として、中膜平滑筋細胞が血管内皮下へ遊走し増殖するという「Ross の仮説」が長年受け入れられてきた。そして、中膜平滑筋細胞を標的とした治療法が検討されてきたが、未だ有効な方法は確立していない。近年、各種臓器への分化能を有する「成体幹細胞」が成人に残存しており、傷害臓器の修復に関与していることが報告されている。研究者は、心臓移植後動脈硬化モデルにおいて、「新生内膜の大部分はドナー中膜平滑筋細胞由来でなくレシピエントの流血細胞由来である」ことを報告し、「骨髄由来の平滑筋前駆細胞」が血管病変に関与していることを明らかとした。本研究では、各種の血管病変における平滑筋細胞ならびに内皮細胞の起源を明らかにする。その平滑筋ならびに内皮前駆細胞の「骨髄からの動員」「傷害血管への定着」「血管細胞への分化」「増殖」の過程を分子レベルで明らかし、血管リモデリングの新しい概念の確立を図る。また、血管前駆細胞の単離、分化誘導、増殖法を確立する。さらに、平滑筋前駆細胞を標的とした全く新しい血管病の治療法を開発する。

3. 結 果

① 野生型マウスと LacZ マウスとの間で異所性心臓移植を行った。移植後動脈硬化病変の大部分の平滑筋細胞はレシピエント由来細胞で構成されていた。骨髄移植マウスをレシピエントに用いたところ、骨髄由来平滑筋様細胞が移植後動脈硬化病変において同定された。

② 骨髄置換マウスの大腿動脈に機械的傷害を加えた。新生内膜の大部分と中膜の一部は骨髄由来細胞で構成されていた。骨髄置換マウスの異なる血管に、同時に別々のタイプの血管傷害を加えた。ワイヤーによる高度の血管拡張後の病変では多くの骨髄細胞が取り込まれていたが、頸動脈結紮後の血管リモデリングへの骨髄細胞の関与はわずかであった。大腿動脈周囲へポリエチレンチューブを留置したところ、骨髄由来細胞は外膜の炎症細胞としては多く観察されたが新生内膜には殆ど取り込まれていなかった。血管病変を構成する細胞の起源は多様であり、血管損傷の程度が大きいほど骨髄細胞の関与が大きいことが明らかとなった。

③ 高脂血症による動脈硬化への骨髄由来細胞の関与を検討した。病変が形成されていない 6 週齢の ApoE 欠損マウスに骨髄移植を施行した。粥腫の平滑筋細胞の半数は骨髄由来細胞であった。また、高度動脈硬化病変が形成された 31~48 週齢において ApoE 欠損マウスに GFP マウスの骨髄を移植したところ、80~83 週齢において大動脈粥腫ならびに外膜に GFP 陽性細胞が集積していた。これらの骨髄由来細胞の一部は平滑筋細胞もしくは内皮細胞のマーカーを発現していた。骨髄由来内皮様細胞は内腔側内皮のみならずプラーク内および外膜の新生血管にも認められた。通常の動脈硬化の発症と進展に骨髄由来細胞が重要な役割を果たすと思われた。

④ マウス、ラビット、ヒトの末梢血単核球を PDGF-BB と塩基性 FGF 中で培養することで、 α アクチン陽性細胞を分化させることができた。高脂血症、加齢によって平滑筋前駆細胞数は増加した。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬によって末梢血中の平滑筋前駆細胞数は減少し、病変形成は抑制された。逆に、アンジオテンシン II の持続注入によって血管前駆細胞数は増加し、病変進行は加速した。末梢血単核球から平滑筋様細胞への分化をスタチンは抑制した。

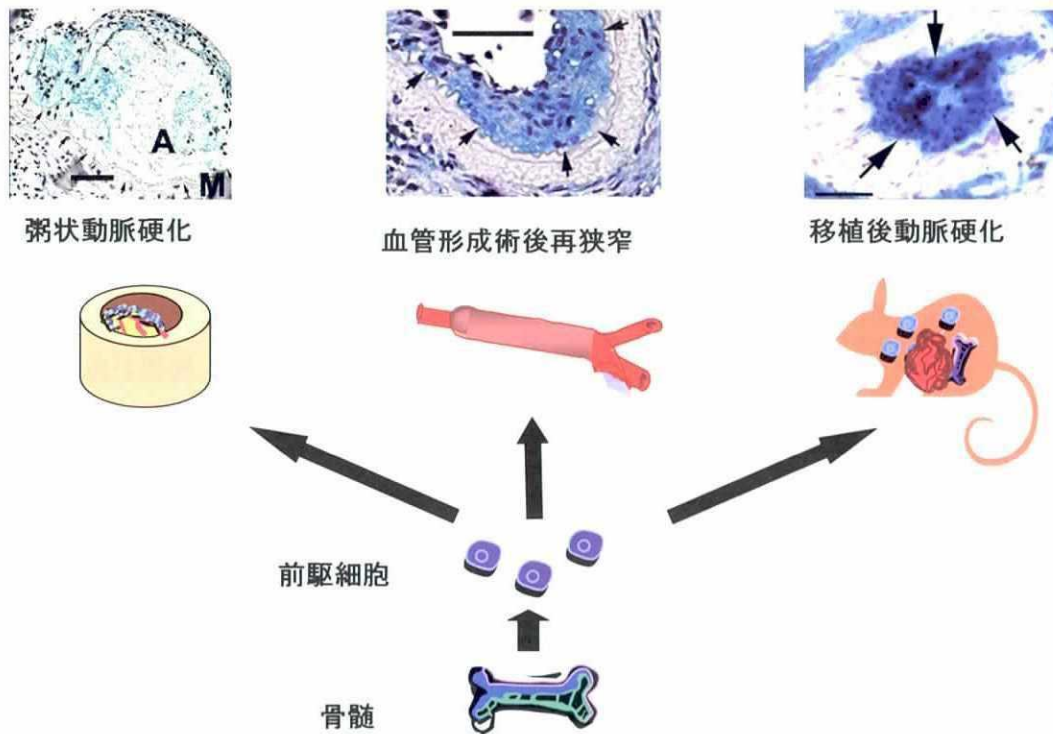


図1 骨髓由来血管前駆細胞

骨髓由来の血中前駆細胞が血管の病変形成に貢献していた。

4. 考 察

ある臓器のリモデリングは局所実質細胞の増殖と細胞死によると従来考えられてきた。ところが、体内には骨髓をはじめとしていろいろな臓器に幹細胞が存在し、遠隔臓器の損傷を感知して、動員、分化、増殖して、修復に関与していることが明らかになりつつある。血管に関しても、免疫学的、機械的、液性（サイトカインや酸化脂質）傷害が血管に加わると骨髓などから未分化細胞が動員され、平滑筋ないし内皮細胞に分化しうると考えられる。その修復反応が過剰になると病変形成にも関与すると想定される。また、骨髓由来前駆細胞は、高度に進行した血管のリモデリングにも関与していると思われる。「血管前駆細胞」の定着や分化に関する研究は、血管病の新しい治療法、血管再生、創薬に貢献すると期待される。

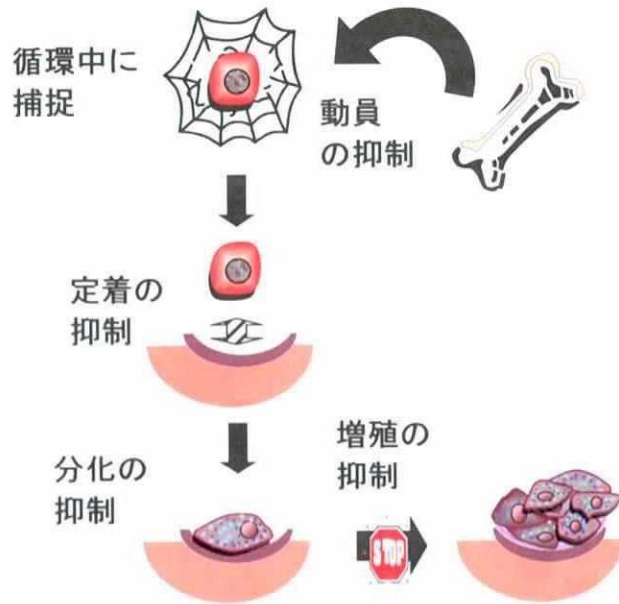


図2 平滑筋前駆細胞を標的とした血管病の治療戦略

傷害修復のために未分化細胞が骨髄から動員され血管に定着する。平滑筋細胞に分化して増殖性血管リモデリングを生ずる。平滑筋前駆細胞の動員の抑制、循環中の捕捉、定着の抑制、分化の抑制、増殖の抑制が血管病の治療に役立つと考えられる。

参考文献

1. Saiura A, Sata M, Hirata Y, Nagai R, Makuuchi M. Circulating smooth muscle progenitor cells contribute to atherosclerosis. *Nat Med.* 2001;7: 382-383.
2. Sata M, Saiura A, Kunisato A, Tojo A, Okada S, Tokuhisa T, Hirai H, Makuuchi M, Hirata Y, Nagai R. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med.* 2002;8: 403-409.
3. Tanaka K, Sata M, Hirata Y, Nagai R. Diverse contribution of bone marrow cells to neointimal hyperplasia after mechanical vascular injuries. *Circ Res.* 2003;93: 783-790.
4. Sata M. Circulating vascular progenitor cells contribute to vascular repair, remodeling, and lesion formation. *Trends Cardiovasc Med.* 2003;13: 249-253.
5. Sata M. Molecular strategies to treat vascular diseases. *Circ J.* 2003;67: 983-991.