

2021年4月22日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学

国立大学法人熊本大学

血管障害後の新生内膜形成に関わる細胞の役割を解明

アテローム性動脈硬化症は、令和元年の日本人の死因第2位である心疾患や脳血管疾患の原因となる病態です。アテローム性動脈硬化症による冠動脈狭窄症や頸動脈狭窄症と、それらに対するバルーン付きカテーテル操作やステント挿入後に生じる再狭窄などの血管疾患では、血管の内側の層が厚くなる新生内膜形成を伴うことが分かっています。血管疾患を理解するためには、この新生内膜形成のメカニズム解明が重要な鍵となります。

これまでの研究で、新生内膜の形成には血管中膜に存在する細胞や血管外膜に存在する細胞が関与していることが知られていましたが、新生内膜形成に関わる細胞の詳しい性質は明らかになっていませんでした。そこで本研究では、血管壁に存在する細胞の挙動を追跡し、新生内膜形成に関わる細胞の動態の一端を明らかにしました。

血管壁を構成する細胞では、血小板由来成長因子受容体アルファ（PDGFRa）が発現していることをヒントに、PDGFRaを発現する細胞を蛍光タンパク質で標識できるマウスを用いて、病状の異なる3種類の血管障害モデルを作製し、標識細胞が新生内膜形成にどのように関わるかを追跡しました。その結果、血管損傷の程度によって新生内膜を構成する細胞の種類が異なること、さらに、PDGFRa陽性細胞の血管障害に対する応答性が異なることを見いだしました。

本研究により、新生内膜形成機構におけるPDGFRa陽性細胞の役割が明らかとなり、動脈硬化をはじめとした血管疾患治療のターゲットになり得ることが期待されます。

研究代表者

筑波大学生存ダイナミクス研究センター

木村 健一 助教

柳沢 裕美 教授

熊本大学国際先端医学研究機構

佐田 亜衣子 特任准教授

研究の背景

アテローム性動脈硬化症^{注1)}や冠動脈形成術後は、血管の内側の層が厚くなる新生内膜形成を伴い、血管狭窄を引き起こすことが知られています。この新生内膜がどのようにしてできるのかについての研究は、血管疾患を理解するための重要な鍵であると、長い間考えられてきました。動脈は、内膜、中膜、外膜の三層からなり、血管内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞などにより構成されています。また外膜には血管の幹細胞が存在することも報告されています。これまでの研究で、血管外膜細胞や中膜平滑筋細胞が新生内膜形成に関わっていることが分かっていますが、その詳しい細胞の種類や動態については明らかになっていません。

研究内容と成果

本研究では、血管壁を構成する細胞において、血小板由来成長因子受容体アルファ (PDGFRa)^{注2)}が発現していることをヒントに、PDGFRaを発現する細胞を蛍光タンパク質によって標識したマウスを用いて、細胞系譜解析を行いました。これによって、この標識細胞が血管壁のどこに存在し、血管障害による新生内膜形成にどのように関わるかを追跡することができます。

まず、PDGFRaを発現する細胞が、動脈の恒常性維持にどのように働いているか解析したところ、2年間の長期にわたって血管外膜および中膜に維持されていることが分かりました。このマウスを用いて、頸動脈結紮(けっさつ)モデル、頸動脈ワイヤー障害モデル、横大動脈縮窄モデル、の3種類の病状の異なる血管障害モデルを作製し、それぞれのPDGFRa陽性細胞について、血管損傷に対する応答性の違いを解析しました。

その結果、頸動脈結紮モデルでは、PDGFRa陽性細胞はゆっくりと内膜へと移動し、術後8週間かけて未熟平滑筋細胞へと分化して新生内膜形成およびリモデリングに関わることが分かりました(図1A)。一方で、頸動脈ワイヤー障害モデルにおいてPDGFRa陽性細胞は、外膜より内膜へと速やかに遊走し、成熟平滑筋細胞へと分化して新生内膜形成に関与します。また、外膜に存在するPDGFRa陽性細胞は、横大動脈縮窄モデルによる圧負荷に応答して増殖し、外膜肥厚にも積極的に関与していました。

これらの結果から、血管障害の程度、つまり内皮細胞が保持されている頸動脈結紮モデル、内皮細胞を物理的に剥がす頸動脈ワイヤー障害モデルといった障害の違いや損傷後の時期によって新生内膜を形成する細胞の応答性が異なること(図1B)、さらに、新生内膜形成に、PDGFRa陽性細胞由来の細胞が重要な役割を担うことが明らかになりました。

今後の展開

本研究成果に基づき、今後は、PDGFRa陽性細胞がどのような血管壁の損傷刺激に応答して細胞増殖、分化、移動を起こして新生内膜の形成に関与するかの分子メカニズムを解明していきます。

血管障害の種類に応じてPDGFRa陽性細胞を標的にすることが可能になると、新生内膜の形成を効率よく阻害する治療法の開発につながると考えられます。さらに、血管壁細胞の多様性を探ることで、血管の恒常性維持や障害におけるそれぞれの細胞の役割が明らかになり、新たな血管疾患治療法の開発のための基盤構築が期待されます。

参考図

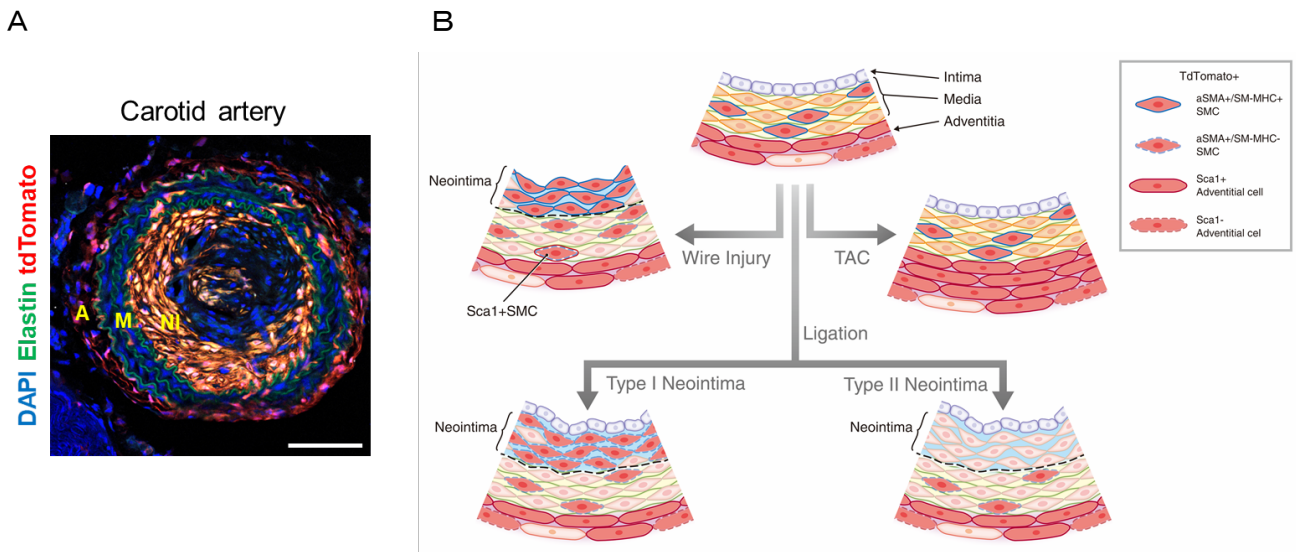


図1 血管障害における PDGFR α 陽性細胞の応答性の違い

A) 頸動脈結紮モデルにおける血管断面像。血管外膜 (A) にある PDGFR α 陽性細胞 (赤色) が内膜へと遊走し、新生内膜 (NI) の形成に関わっている。A: 血管外膜、M: 血管中膜、NI: 新生内膜、スケールバー: 100 μ m。

B) 血管障害モデルによる PDGFR α 陽性細胞の応答性の違い。血管障害の違いによって新生内膜 (Neointima) を構成する細胞種が異なり、PDGFR α 陽性細胞 (赤色) の応答性も異なることが明らかとなった。Wire Injury: 頸動脈ワイヤー障害モデル、TAC: 横大動脈縮窄モデル、Ligation: 頸動脈結紮モデル。

用語解説

注1) アテローム性動脈硬化

大動脈や冠動脈、脳動脈などの動脈の内膜にコレステロールなどが溜まり、アテローム (粥状硬化病変) ができて、内膜の肥厚が起こる疾患。

注2) 血小板由来成長因子受容体アルファ (PDGFR α)

血小板由来成長因子のチロシン関連型受容体で、幹細胞、前駆細胞および血管周皮細胞のマーカーとして知られる膜タンパク質。

研究資金

本研究は、科研費、内藤記念科学振興財団、先進医薬研究財団、日本心臓財団の研究プロジェクトの一環として実施されました。

掲載論文

【題名】 Contribution of PDGFR α -positive cells in maintenance and injury responses in mouse large vessels.

(マウス大血管の恒常性維持と損傷反応における PDGFR α 陽性細胞の関与について)

【著者名】 Kenichi Kimura^{1†}, Karina Ramirez^{1,2†}, Tram Anh Vu Nguyen^{1,2}, Yoshito Yamashiro¹, Aiko Sada^{1,3} and Hiromi Yanagisawa^{1,4}

¹ Life Science Center for Survival Dynamics, Tsukuba Advanced Research Alliance (TARA), University of Tsukuba, Tsukuba, Japan. ² Ph.D. Program in Human Biology, School of

Integrative and Global Majors, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan. ³ International Research Center for Medical Sciences (IRCMS), Kumamoto University, Kumamoto, Japan

⁴ Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan.

† These authors contributed equally.

【掲載誌】 Scientific Reports

【掲載日】 2021年4月21日

【DOI】 10.1038/s41598-021-88126-6

問い合わせ先

【研究に関すること】

柳沢 裕美 (やなぎさわ ひろみ)

筑波大学生存ダイナミクス研究センター 教授

URL: <http://saggymouse.tara.tsukuba.ac.jp/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

熊本大学総務部総務課広報戦略室

TEL: 096-342-3269

Email: sos-koho@jimmu.kumamoto-u.ac.jp