

## 審査結果の要旨

氏名 岩田 洋

本研究は、動脈硬化、血管新生、血管内治療後の再狭窄など血管リモデリング形成に極めて重要な役割を担う血管平滑筋細胞の起源について検討を試みたものである。

血管平滑筋細胞は血管中膜に存在し収縮により血圧や血流を制御することを主機能とするが、病的状態では、高い可塑性を示すことが知られている。定常状態にある血管平滑筋細胞(収縮型平滑筋細胞)に対し、病的状態において認められる平滑筋細胞(分泌型平滑筋細胞)は、フェノタイプ転換と呼ばれる劇的な形質転換を示すことで収縮能を低下させる一方で、高い運動能、増殖能を獲得し、さらに蛋白合成あるいは分泌能を亢進することで、血管障害修復過程に役割を担っている。しかし、一方でプラーク形成・新生内膜増殖をきたし、動脈硬化や新生内膜増殖などの血管リモデリング病変の進行の中心的存在でもある。同様に血管・脈管形成にも重要である。

このような血管リモデリングに際して増殖し、動員される分泌型平滑筋細胞の起源は、これまで、局所の中膜内に存在すると考えられてきた。しかし、最近になり、骨髄細胞を起源とする血液中の前駆細胞の存在とその血管リモデリングへの関与に関する発表が相次いでなされ、血管リモデリングの際の平滑筋細胞の起源として、骨髄由来細胞はその地位を確立しつつある。しかし、平滑筋細胞は上記のように極めて劇的な形質転換を示すため、特に病的状態におけるその同定はしばしば困難を伴う。最も汎用されている平滑筋分化マーカーSM $\alpha$  actin は病的状態において平滑筋以外の細胞にしばしば発現することが報告されているが、特異性、感度ともに高い抗体が広く利用可能であることから、これまでは代表的な平滑筋細胞分化マーカーとして使用されてきた。しかしながら、上記のようにその特異性に関しては問題があり、主にそのことが原因で、平滑筋細胞起源の議論については結論が出ていない。

本研究においては、平滑筋分化マーカーとして最も特異度が高いとされる平滑筋ミオシン重鎖(SM-MHC)を用いて、平滑筋細胞起源、特に骨髄細胞の関与を検討し、以下の結果が得られ

た。

1) SM-MHC の発現をマーカー遺伝子(LacZ)で同定できるマウス(SM1-LacZ マウス)の開発  
結果； SM1-LacZ マウスは正常臓器でも、病的状態でも、LacZ の発現と SM-MHC の発現  
はよく一致していた。

2) 上記マウス骨髄を野生型に移植し、骨髄キメラマウス(骨髄細胞=SM1-LacZ, 骨髄以外=  
野生型、すなわち骨髄細胞が分化し、SM-MHC を発現するようになれば、LacZ 遺伝子  
が発現するマウス)を作製し、そのマウスに対し

(ア) ガイドワイヤーを用いた血管障害を行い、新生内膜増殖を惹起

結果； 30 週と長期にわたって観察したが、新生内膜内に LacZ 陽性細胞は認められな  
かった。すなわち、骨髄由来細胞で SM-MHC を発現する細胞はなかった。

(イ) 下肢虚血、肝再生、創傷治癒の各血管新生モデルを作製、血管・脈管新生を惹起し  
た

結果； 4 週後、新生した細動脈壁の一部に LacZ 陽性細胞を認めた。すなわち骨髄由来  
細胞が血管新生において動員され、分化して SM-MHC を発現した。

3) SM1-LacZ マウス骨髄細胞を培養し、SM-MHC の発現、LacZ の発現を検討した。

結果； RT-PCR、免疫染色にて SM1-LacZ マウス骨髄細胞は、培養すると一部 LacZ、  
SM-MHC(SM1)を発現した。

上記をまとめると、骨髄由来細胞には平滑筋(より特異度の高い、すなわち SM-MHC を発現  
する)に分化しうる能力がある。しかしながら新生内膜増殖の際の平滑筋細胞の起源は骨髄細  
胞ではない。一方で、血管・脈管新生の際には一部骨髄由来細胞を起源とする。本研究は、  
血管リモデリングにおける平滑筋細胞の起源としての骨髄細胞の役割を厳密に検討した初め  
ての報告であり、動脈硬化などの血管リモデリングのメカニズム解明、治療法の開発に大き  
く寄与すると考えられたため、学位の授与に値すると考えられる。