

## 一話 題一

## 血管生物学研究における最近のトピック

日本医科大学先端医学研究所分子細胞構造学分野  
福原 茂朋

私たちの体の中には、地球2周半、約10万キロメートルもの長さの血管が張り巡らされている。血管は、全身の約37兆個すべての細胞に酸素や栄養を供給し、二酸化炭素や老廃物を回収する生命維持に必要なライフラインである。また、ホルモンなどのメッセージ物質を輸送することで、臓器間ネットワークを構築し、生体恒常性維持に寄与している。そのため血管の機能異常は、本邦の主な死因であるがん、心疾患、肺炎、脳血管疾患を含む多岐に渡る疾患の発症や進展と密接に関連している。また、19世紀に現代医学の基礎を築いたウィリアム・オスラーが「人は血管とともに老いる」と述べたように、加齢に伴う老化の根本的な原因のひとつも血管機能の破綻にあると考えられている。このように血管研究の進歩は健康長寿社会の実現にきわめて重要である。

最近の血管研究のトピックとして毛細血管を被覆するペリサイト（周皮細胞）に関する研究が挙げられる<sup>12</sup>。毛細血管は、全身の血管の99%を占め、その直径は約10マイクロメートルときわめて細く、血液中の酸素や栄養を、全身すべての細胞に届けている。これまでの研究から毛細血管は年齢とともに減少することが知られており、それにより組織に十分な酸素や栄養が供給されず、疾患の発症や老化の進行に繋がりがやすくなると考えられる。また、加齢や運動不足、睡眠不足、糖質の過剰摂取などの生活習慣の乱れによっても、毛細血管の機能が低下する。最近、血管研究をリードする大阪大学の高倉伸幸教授らは、このような機能不全に陥った毛細血管を“ゴースト血管”と名付け、マスコミでも大きく取り上げられている。

それでは、毛細血管の消失や機能低下がいかんにか誘導されるのか？その鍵となるのが、毛細血管を被覆する“ペリサイト”である。ペリサイトは、毛細血管の内皮細胞の周囲を取り巻く細胞であり、動脈や静脈などの太い血管を被覆する平滑筋細胞とともに壁細胞と呼ばれる<sup>13</sup>。ペリサイトは、内皮細胞に作用することで内皮細胞同士の接着を強め、血管構造を安定化し、血管透過性を抑える働きを持つ。また、血管新生における機能的な血管構造の形成にもペリサイトが関与することが報告されている。さらに、ペリサイトは平滑筋細胞と同様に収縮能を有し、毛細血管の血管径と血流の調節に関与することが報告されているが、逆にそれを否定する報告もなされており今後の解析が必要とされる。

生体の中でペリサイトの機能が最も研究されているのが脳や網膜である。これら組織の毛細血管では、脳や網膜組

織と循環血液の物質交換を厳密に調節するために、内皮細胞・ペリサイト・アストロサイトが血液脳関門（BBB：blood-brain barrier）あるいは血液網膜関門（BRB：blood-retinal barrier）を形成する<sup>3</sup>。これまでの研究から、脳毛細血管におけるペリサイトの変性・脱落やBBBの血管透過性の亢進がアルツハイマー病などの認知症の発症に関与することが示唆されている。また、糖尿病網膜症患者の網膜毛細血管においてもペリサイトの乖離やBRBの破綻が見られる。最近、ペリサイトを人工的にアブレーションできるモデルマウスを用いた研究から、胎生期におけるペリサイトの一次的な乖離が、慢性的な炎症を惹起し、BRBの不可逆的な破綻を引き起こすことが報告され、糖尿病網膜症発症におけるペリサイトの重要性が示唆されている<sup>4</sup>。

このように近年、毛細血管を被覆するペリサイトに関する研究が精力的に行われているが、いまだ不明な点も数多く残されている。ペリサイトは、NG2やPDGFRβなどの細胞表面マーカーを発現し血管を被覆する細胞として定義されるが、実際にはヘテロな細胞集団であると考えられる。実際、ペリサイトの起源として、中胚葉に由来する間葉系細胞やマクロファージ、外胚葉に由来する神経堤細胞が同定されており、今後、異なった起源を持つペリサイトが機能的・構造的にも異なるのか検討が必要である。さらに、末梢組織の毛細血管を被覆するペリサイトの機能についても十分な解析がなされていない。今後、末梢組織においてペリサイトがいかんにか毛細血管機能を制御しているのか、また、その破綻がいかんにか毛細血管の消失や機能低下、さらには疾患の発症や老化の進行を引き起こすのか明らかにしていくことが重要である。

今後、毛細血管とそれを被覆するペリサイトの研究を通して、種々の疾患の病態の理解が深まり、健康長寿社会の実現に繋がることが期待される。

## 文 献

1. Armulik A, Genové G, Betsholtz C: Pericytes: Developmental, Physiological, and Pathological Perspectives, Problems, and Promises. *Developmental Cell* 2011; 21: 193-215.
2. Potente M, Makinen T: Vascular heterogeneity and specialization in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017.
3. Winkler EA, Bell RD, Zlokovic BV: Central nervous system pericytes in health and disease. *Nat Neurosci* 2011; 14: 1398-1405.
4. Ogura S, et al.: Sustained inflammation after pericyte depletion induces irreversible blood-retina barrier breakdown. *JCI Insight* 2017; 2: e90905.

(受付：2018年5月2日)

(受理：2018年5月16日)