

Transplantation of ex vivo amplified CD206-positive macrophages ameliorates rat pulmonary hypertension via enhanced pulmonary angiogenesis

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2024-06-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 宣史 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2003594

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2787 号

Transplantation of ex vivo amplified CD206-positive macrophages ameliorates rat pulmonary hypertension via enhanced pulmonary angiogenesis

生体外増幅培養した M2 マクロファージの移植は血管新生を介してラット PAH を改善する

鈴木 宣史 (すずき よしふみ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) の進行には、肺動脈 (pulmonary arteries: PA) の異常収縮とリモデリングが関与する。特にリモデリングに伴う肺血管床の減少は、進行期の PAH の病態進展に強く寄与する。Quality and quantity culture method (QQc) は、末梢血単核球 (mononuclear cells: MNC) 中の血管内皮前駆細胞やマクロファージを、その細胞特性を維持したまま生体外で培養する方法であり (MNC-QQc)、MNC-QQc が血管新生を促進する能力を有することが報告されている。PAH において、肺動脈内皮細胞の血管新生亢進は PAH の進行に保護的な役割を果たすことが示されている。そこで我々は、血管内投与した MNC-QQc による PAH への治療効果をラットモデルを用いて検証した GFP 陽性ドナーラットより抽出した MNC-QQc を、PAH を誘導したレシピエントラットの頸静脈より投与し、2 - 3 週間後に肺血行動態、右室肥大、PA 血管リモデリングの変化を検証した。次に、ドナー由来の GFP 陽性細胞の細胞種を同定するために免疫組織染色を行った。さらに、MNC-QQc が血管構成細胞の機能に与える影響を評価するため、MNC-QQc を PA の血管内皮および平滑筋細胞と共培養して増殖能・遊走能・血管新生能を検証した。加えて、MNC-QQc 投与による遺伝子発現の相違をマイクロアレイを用いて網羅的に解析した。MNC-QQc の投与により、PAH ラットの肺血行動態および PA のリモデリングが改善した。GFP 陽性ドナーラット由来の MNC-QQc は、レシピエントラットの肺動脈周囲の肺間質組織に認められ、それらの GFP 陽性細胞は主に CD206 陽性の M2 マクロファージであった。MNC-QQc との共培養は、肺血管内皮細胞の血管新生能を増強した。ラットの全肺組織を用いたマイクロアレイ解析により、MNC-QQc が血管新生に関連する遺伝子発現に影響を及ぼすことが示された。以上の結果から、MNC-QQc の肺組織への移植は、血管新生亢進を介して、減少した血管床回復を介して PAH を改善させる新規治療となりうる、と考えた。