

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

論文内容の要約

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	鈴木 宣史
論文題名	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		

論文内容の要約 (1,000字~1,500字)

【目的】肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) の病態は、血管弛緩因子の一酸化窒素・プロスタサイクリン、血管収縮因子のエンドセリン-1が関与する。これらの因子を産生する肺動脈血管内皮細胞の障害によって、血管収縮/弛緩因子のアンバランスが生じて、異常な血管収縮が発生する。異常収縮と血管リモデリングで病態が進展し、肺血管床が減少するが、肺血管床減少に対する治療法は存在しない。2012年に末梢血から回収した単核球細胞 (mononuclear cells: MNC) 中に含まれる各種細胞を、細胞特性を維持しつつ増加させる生体外増幅培養法 (Quality and Quantity culture: QQC) が開発され (MNC-QQC)、MNC-QQCが血管新生を亢進させることが報告された。PAHラットでは肺末梢の血管新生が低下し、エンドセリン受容体拮抗薬を投与することで血管新生が改善した報告もある。我々は血管内投与したMNC-QQCがPAHの末梢肺動脈の血管新生を介してPAHを改善させるという仮説を立てた。

【方法】野生型ラットから抽出したMNC-QQCを分離し、構成細胞の変化を確認した。VEGFレセプター阻害薬Su5416の皮下投与と3週間の低酸素曝露で作製したPAHラットにMNC-QQCを頸静脈から移植した。右心カテーテル検査で肺血行動態を測定し、摘出した心臓と肺で右室肥大、血管リモデリングを評価した。GFPラットから分離したMNC-QQCを移植し、肺に定着したドナー由来のGFP陽性の細胞種を蛍光免疫染色で同定した。MNC-QQCの細胞機能への影響を評価するために、肺動脈平滑筋細胞と内皮細胞との共培養により、MNC-QQCの増殖能、遊走能、血管新生能を評価した。さらに細胞機能に関与する遺伝子発現をマイクロアレイで解析した。

【結果】MNC-QQCは培養前と比較し、iNOS陽性M1マクロファージとリンパ球の減少、血管内皮前駆細胞とCD163陽性M2マクロファージの増加が確認された。MNC-QQCを移植したPAHラットは、肺血行動態、右室肥大、血管リモデリングが改善した。GFP陽性ドナーラットのMNC-QQCは、レシピエントPAHラットの肺動脈周囲の肺間質に認められ、リクルートされたGFP陽性細胞は主にCD206陽性M2マクロファージだった。MNC-QQCとの共培養では、平滑筋細胞の細胞増殖能と遊走能を抑制することはできなかったが、内皮細胞の血管形成能を増強した。ラット全肺のマイクロアレイ解析では、血管新生能に関わる遺伝子発現に影響を及ぼすことが示された。

【考察】本研究においてMNC-QQC移植がPAHラットの肺血行動態、リモデリングを改善することが示され、M2マクロファージと血管新生が関与している可能性が示唆されたが、M2マクロファージが直接関与している証明はない。M2マクロファージは抗炎症・組織修復に関与することが示されている。PAHにおいてM2マクロファージは血管リモデリングの進展に寄与することが示唆されているが、我々は肺血行動態を改善することを明らかにした。これはM2マクロファージがPAHの進行と抑制という相反する2つの役割を担っている可能性を示唆する。近年、血管新生能を亢進させるM2dマクロファージの存在が明らかにされており、MNC-QQC後に増幅されたM2マクロファージがM2d様の機能を有することが推測されるが、それを証明するにはさらなる検証が必要である。