

S5

血行力学因子と血管内皮細胞

安藤 譲二

(東京大学大学院医学系研究科医用生体工学)

血管内面を一層に覆う内皮細胞は単なる血液と組織とを境する障壁ではなく、血管のトーンスや血液の凝固・線溶を調節し、さらに細胞増殖因子や接着分子を介して他の細胞とも活発な相互作用を営んでいる。近年、こうした内皮細胞機能がホルモンやサイトカインなどの化学的刺激だけでなく、血流に起因する流れずり応力 (shear stress) や血圧による伸展張力などの物理的刺激 (血行力学因子) によっても調節を受けることが分かってきた。例えば、培養内皮細胞に流れ負荷装置で定量的な shear stress を作用させると、血管拡張物質である一酸化窒素、プロスタサイクリン、C型利尿ペプチド、アドレノメデュリンの産生が亢進し、一方、血管収縮に関わるエンドセリンやアンジオテンシン変換酵素の産生が抑制を受ける。また、Shear stress にはコラーゲン、ヘパラン硫酸、組織プラスミノゲン・アクチベータやトランスフォーミング増殖因子の内皮産生を促進する作用もある。最近、shear stress が内皮機能を修飾する多くの例で、その機能に関連した遺伝子の発現も変化していることが指摘されるようになった。Shear stress により発現が変化する内皮遺伝子は既知のもので約30程同定されている。さらに未知の遺伝子も含めると全体の約4% (約600の遺伝子に相当) が shear stress に反応することが mRNA の Differential display 法で示されている。Shear stress による内皮遺伝子の発現制御機構の多くは転写を介するものであるが、一部は mRNA の安定化を介している。内皮細胞表面に存在する白血球との接着に関わる接着分子 VCAM-1 の蛋白量は shear stress 負荷で減少するが、これは VCAM-1 遺伝子の転写が shear stress で抑制され、mRNA レベルが低下することに起因している。この場合、shear stress により転写因子 AP-1 が活性化され、それが VCAM-1 遺伝子のプロモーターにある TGACTCA 配列が2個並ぶシスエレメント (shear stress 応答配列) に結合して転写が抑制されるのである。他方、造血系サイトカインである GM-CSF の内皮産生が shear stress で亢進する例では、転写は関与せず、GM-CSF mRNA の分解速度が遅くなることが GM-CSF 産生増加に繋がっている。Shear stress の情報伝達経路の一つに Ca^{2+} シグナリングがある。培養内皮細胞に Fura-2 や Indo-1 などの Ca^{2+} 感受性色素を取り込ませ、細胞外 ATP の存在する条件で流れ刺激を与えると細胞内 Ca^{2+} 濃度の peak & plateau 型の上昇反応が現れる。peak は細胞内 Ca^{2+} 貯蔵部からの Ca^{2+} 放出で、plateau は細胞外 Ca^{2+} の細胞内への流入である。この Ca^{2+} 放出が細胞辺縁にある細胞膜がフラスコ状に陥入した構造物であるカベオラから始まり、細胞全体へ Ca^{2+} 波として伝搬していく。その後続く細胞外 Ca^{2+} の流入量は shear stress の強さに依存する。最近、ATP 作動性カチオンチャネルのサブタイプの P2X4 受容体が内皮細胞に発現し、この shear stress 依存性の Ca^{2+} 流入に関与することが判明した。今後、血行力学因子に対する内皮細胞の反応の解明がさらに進めば、生体で観察される血流依存性の現象である血管の新生や成長、あるいは血管のリモデリングや粥状動脈硬化に果たす内皮細胞の役割が明らかにされると思われる。

Haemodynamic Forces and Vascular Endothelial Cells

Joji Ando

(Dept. of Biomedical Engineering, Graduate School of Medicine, Univ. of Tokyo)