

## 細胞シート移植治療における血管新生プロセスの形態学的検討

大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科

原田 明希摩, 宮川 繁, 甲斐沼 尚, 戸田 宏一, 澤 芳樹

Akima HARADA, Shigeru MIYAGAWA, Satoshi KAINUMA, Koichi TODA, Yoshiki SAWA

### 1. 背景

骨格筋芽細胞シートから分泌されたサイトカインにより血管新生が促進され、レシピエント心の血流改善が起こることが細胞シート治療の主要なメカニズムであると考えられている。しかし、細胞シート移植後の心筋梗塞心における血管新生の詳細なプロセスは明らかでない。本研究では、細胞シート移植により惹起された新生血管の発生プロセスに関して、形態学的検討を行った。

### 2. 仮説・方法

骨格筋芽細胞シートを心表面に移植することにより、血管新生サイトカインのパラクライン効果及び細胞外基質の作用により、血管新生が起こることを仮説とした。

方法として、緑色蛍光蛋白 (GFP) ラットから骨格筋芽細胞を単離培養し、温度応答性培養皿を用いて細胞シートを作製し、心筋梗塞モデルラットの左心室自由壁に移植した。また、評価は免疫組織染色にて行った。

### 3. 結果

移植後48時間より、シートから分泌されたとされる各種サイトカイン及び細胞外マトリックス (ECM) 関連蛋白〔血管内皮細胞増殖因子 (VEGF-1)、肝細胞増殖因子 (HGF)、間質細胞由来因子 (SDF-1)、fibronectin〕が、レシピエント心筋の細胞外基質に確認された。移植後72時間では、シート移植直下において心外膜を形成する中皮細胞〔細胞接着分子 (ICAM-1)、Wilms腫瘍蛋白質 (WT-1) 陽性細胞〕の欠失がみられ、細胞シート内でGFP陰性の血管内皮ネットワークの存在を確認した。

次に、他の部位からの遊走はないかと考え、骨髄由来細

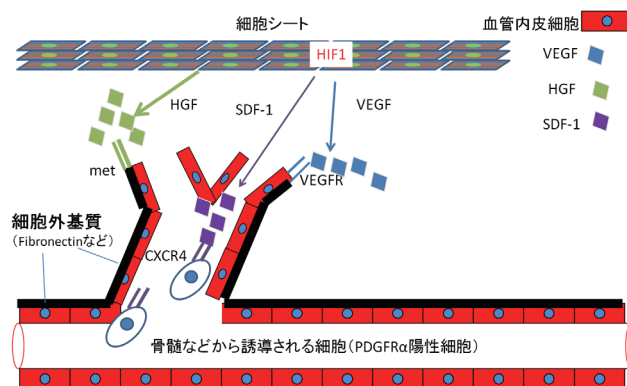


図1 細胞シートによる血管新生プロセスの考察

胞マーカーの一つである血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR  $\alpha$ ) と血管内皮細胞の二重染色を行った結果、梗塞内及び境界部にPDGFR  $\alpha$  陽性の血管内皮細胞を確認し、骨髄由来の細胞も存在していることが確認された。

### 4. 考察・結語

骨格筋芽細胞シートを心表面に移植すると、移植後12時間以内に細胞シート内にレシピエント由来の血管内皮細胞が遊走し、移植後72時間に心外膜の欠失及び、細胞シート内での成熟血管ネットワークの構築が認められた。また、PDGFR  $\alpha$  陽性の血管内皮細胞が確認されたことより、細胞シートの分泌するサイトカインが骨髄からの細胞を誘導したと考えられた (図1)。

この細胞シートによる新生血管の発生プロセスの解析は、血管新生を基礎とした再生治療に貢献するものと考えられた。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

#### ■ 著者連絡先

大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科  
 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2)  
 E-mail. harada@tissue.med.osaka-u.ac.jp