

単球細胞が関与するペプチド修飾脱細胞血管の内皮化機序

*¹国立循環器病研究センター研究所生体医工学部, *²関西大学化学生命工学部

馬原 淳*¹, Le Thi Hue*¹, 清水 開斗*^{1, 2}, Soni Raghav*¹, 平野 義明*², 山岡 哲二*¹
Atsushi MAHARA, Le Thi HUE, Kaito SHIMIZU, Soni RAGHAV, Yoshiaki HIRANO, Tetsuji YAMAOKA

1. 背景・目的

組織再生型の脱細胞化人工血管には、ホスト細胞による自己組織化を介した血管組織の再構築が期待される。我々はペプチド修飾脱細胞化小口径血管を開発し、前臨床モデルにおいて内径2 mmの血管グラフトを開存させることに成功した¹⁾。しかし、この血管開存に寄与した早期内皮化の機序については明らかにされていない。

本研究では、血中循環細胞が関与する脱細胞化人工血管の移植後の内皮化機序について解析した。

2. 方法

ミニブタに対して、人工心肺回路を用いた血液灌流モデルならびに頸動脈移植モデルを用いて、ペプチド修飾脱細胞血管内に血液を循環させた。灌流時間1時間、3時間ならびに移植3日後、人工血管内腔に捕捉された細胞を回収し、フローサイトメトリならびにRNA-sequencingにおいてフェノタイプを解析した。

3. 結果

血液を1時間灌流させた場合、ペプチド未修飾表面では微小血栓が形成されたが、ペプチド修飾脱細胞血管の場合は血栓形成は認められず、その後、灌流3時間において細胞が捕捉された。この捕捉細胞は、単球の亜集団と類似するマーカーを発現していた。移植3日後の組織から単離さ

れた捕捉細胞は、内皮細胞と類似する血管再生関連遺伝子群を発現していた。さらに細胞接着関連遺伝子の活性化も認めた。マトリゲルによるtube formation assayの結果、捕捉細胞はチューブ形成を誘導すること、また、インテグリンの活性化によりチューブ形成が促進されることを認めた。これらの結果は血中の単球細胞が内皮形成に関与することを示すものであると考えられる。

4. まとめ・独創性

本研究では、脱細胞血管に単球のサブポピュレーションを捕捉することが内皮化を誘導している可能性を示唆した。また、捕捉細胞の遺伝子発現解析から、インテグリンの活性化を介した内皮様細胞への分化が示された。今後、中長期的な血管再生プロセスを評価することで、血液細胞が血管組織の修復過程に及ぼす機序について明らかにしたい。

このような基礎研究は、再生型人工血管の臨床利用における設計バリデーションにおいても重要な知見になると考えられる。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Mahara A, Somekawa S, Kobayashi N, et al: Tissue-engineered acellular small diameter long-bypass grafts with neointima-inducing activity. *Biomaterials* **58**: 54-62, 2015

■ 著者連絡先

国立循環器病研究センター研究所生体医工学部
(〒564-8565 大阪府吹田市岸部新町6-1)
E-mail. mahara@ncvc.go.jp