

【要約】

Endothelial cells from endarterectomy specimens possess
a high angiogenic potential and express high levels of
hepatocyte growth factor

(CTEPH 器質化血栓から分離した血管内皮細胞は
血管新生能の亢進及び HGF の高発現を認める)

千葉大学大学院医学薬学府
先端医学薬学専攻 呼吸器内科学
(主任：巽浩一郎教授)

内藤 亮

【目的】

慢性血栓塞栓性肺高血圧(CTEPH)における器質化血栓形成の病因は未だ不明な点が多いが、近年炎症や相対的な血管新生の障害が注目されている。今回我々は血栓内膜摘除術で摘出された器質化血栓から血管内皮細胞を分離培養し、血管新生の観点から検討した。

【方法】

器質化血栓を酵素処理（0.2%コラゲナーゼ、10 mg/ml DNase I、250 mg/ml dispase）にて細胞分散・培養し、MACS®を用いて CD31 陽性血管内皮細胞を分離、EGM-2 培地を用いてフィブロネクチンコートディッシュ上で培養した(CTEPH-ECs)。器質化血栓の一部は RNA・蛋白抽出・組織学的検索に供した。対照群として、原発性肺癌（stage I）に対する肺葉切除検体から採取された正常肺動脈を同様に処理し血管内皮細胞を分離培養した(Control-ECs)。

【結果・考察】

CTEPH-ECs および Control-ECs は細胞免疫染色にて CD31, FactorVIII, Vimentin 陽性かつ Desmin 陰性を示し, 血管内皮細胞としての性質を確認した。CTEPH-ECs は Control-ECs と比較し細胞増殖曲線にて高い増殖能を示し, またマトリゲルを用いた 3 次元培養では著名な管腔形成能を示した。各々の細胞株から mRNA を抽出し行った PCR アレイ解析では, CTEPH-ECs において Hepatocyte Growth Factor(HGF)の高発現を認めた。HGF の高発現は Western Blot 解析および細胞蛍光免疫染色でも確認された。CTEPH-ECs に対し HGF の受容体 MET の阻害剤である Tivantinib を作用させると増殖および管腔形成は著明に抑制された。また臨床検体の解析として器質化血栓の免疫染色を施行したところ, 再疎通像の内腔表面に HGF およびその受容体 MET の発現を確認した。器質化血栓の新生内膜面は CD31 及び HGF/MET とともに染色されない傾向があり, CTEPH-ECs は再疎通像の血管内皮細胞由来である可能性が推測された。

HGF は劇症肝炎患者の血清から肝細胞を修復させる因子と

して発見されたが、近年循環器疾患においても血管開存性を改善させる、線維化を抑制される等の保護的な作用が報告されている。病態への関与は不明な点が残るが、さらに研究を進めることで新たな治療方法につながる可能性があるかと推測された。

【結論】

CTEPH 器質化血栓から分離培養した血管内皮細胞は強い血管新生能を示し、HGF がその関連因子である可能性が示唆された。