

平成 29 年 8 月 3 日

虚血心における新しい血管発生機序の発見と治療応用 ～左心室から発生する新生血管が障害心筋を救う～

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・門松健治）循環器内科学の小林光一（こばやし こういち）客員研究員（前循環器内科講師、現トヨタ記念病院循環器科部長）、室原豊明（むろはら とよあき）教授らの研究グループは、神戸大学の平島正則（ひらしま まさのり）准教授らの研究グループとの共同研究で、心筋梗塞後の心臓において左心室心内膜から直接新生血管が発生し虚血の解除に寄与すること、これは冠動脈循環とは独立したものであることを明らかにしました。

心筋梗塞（虚血性心疾患）においては、現在、カテーテルインターベンションによる閉塞冠動脈の再開通、狭窄血管のステントを利用した拡張が治療の中心的な役割を果たしています。これらの治療によっても十分な灌流を維持することができない組織を救うために、これまで数々の基礎的研究が行われてきました。血管内皮細胞増殖因子や未分化幹細胞を利用した血管新生療法といったものが、その代表的な治療法です。しかしこれらによって形成された新生血管が長期的に酸素化を改善し、障害心筋を救うことができているのか十分な解明はできていませんでした。

本研究ではマウス心筋梗塞後の組織を詳細に観察することで、低酸素状態のため障害されつつある心筋細胞集団を同定し、同部位の虚血を解除するために、左心室心内膜から自然発生的に血管が発生していることを明らかにしました。この血管発生は、胎児発生における血管発生ステップと同じ段階を経て成熟した血管となることも確認されました。さらに、治療的な介入をすることで左心室から発生する新生血管の到達距離を延長させ、長期的な心臓障害の進展を抑制することに成功しました。人の心筋梗塞後の病理組織においても同現象が存在していることを示唆する所見が得られています。

今後左心室心内膜から発生する新生血管を促進、制御することで、より多くの虚血心筋を救い、またこの新生血管に iPS 細胞などを利用した再生医療を組み合わせることで、再生医療の発展にも貢献することが期待できます。

本研究の成果は国際医学雑誌である「Scientific Reports」（英国時間 2017 年 8 月 2 日付けの電子版）に掲載されました。

虚血心における新しい血管発生機序の発見と治療応用 ～左心室から発生する新生血管が障害心筋を救う～

ポイント

- 左心室壁から新生血管が発生しうることが哺乳類において確認された。
 - ・・・これまで心臓への血流は冠動脈からの血流のみで維持されると考えられていた。
- 心筋梗塞後の障害心筋の一部は左心室からの新生血管により酸素化され生存していた。
 - ・・・血管新生を促進させることでより多くの心筋細胞を救うことができた。
- これまで唯一の治療対象と考えられてきた境界域のみでなく、心内膜下領域が血管新生療法の治療対象になることが明らかとなった。
 - ・・・人においてもマウスと同じ現象が起きていることが推測された。

1. 背景

心筋梗塞は西洋社会で重要な死因のひとつとなっています。急性期のカテーテル治療によりその予後は改善してきたものの、現在でも重症心不全に陥り補助循環や心移植を必要とする患者が多く存在しています。血管新生療法や細胞を使った再生療法が試みられていますが、十分な治療効果が確認できたものは存在していません。これは救済が可能な領域の同定が十分でないこと、心筋アポトーシスや壊死、血管新生などの生理的現象の理解が不十分であることが一因と考えられます。再生医療を含めた未来の治療を発展させるためには、心筋梗塞における時間的、空間的、経時的変化を血管新生やアポトーシスという重要な現象を中心に明らかにすることが必要であると考えられます。特に組織の再生を考える時に、再生組織を還流する新生血管は常に問題になり、重要な要素となります。

2. 研究成果

心筋梗塞誘導3時間後より心筋のアポトーシス・壊死が進行していきましたが、心内膜側の一部の心筋細胞は左室からの酸素拡散により、低酸素状態にあっても壊死を免れていました。同部位を詳細に観察すると、虚血誘導3日目から、心内膜から新生血管の芽が生え始める現象が観察され、4日目から5日目にかけて急激に新生血管が発達する様子が観察されました。さらに、胎児の血管発生と同様の新生血管のリモデリングと成熟化の過程も観察されました。この血管発生を誘導している因子を明らかにするため、心内膜に沿った虚血組織のみを回収しRNA発現を評価しました。VEGF-VEGFR2シグナルの活性が明らかであったため、VEGFR2を後天的に抑制させるモデルで観察すると、明らかに心内膜からの血管発生が抑制されていました。この現象を臨床的な治療に応用することを目的として、心筋梗塞誘導後、マウスを4日間高酸素状態で管理したところ、左室からの酸素拡散が促進され、結果として心内膜側の残存心筋が著明に増加していました。これにより、心筋梗塞後の大きな問題である左室拡大が抑制されていました。一方、これまで治療の対象になると考えられてきた虚血境界領域では、虚血誘導6時間以内に残存心筋と壊死心筋のいずれかに運命が決定されており、治療の対象となりうる障害心筋は消失していることが明らかとなりました。この結果から、いわゆる虚血境界領域は、カテーテル治療などの再灌流療法を6時間以内に施行することの有用性が改めて確認されたと同時に、それ

以降の治療介入が難しいことが示されました。またヒトの病理組織の観察から、人の心筋梗塞においても心内膜に沿った領域に残存心筋が存在していることが示されました。以上より、左心室心内膜側は今後積極的に治療介入することのできる重要な領域であることが明らかとなりました。

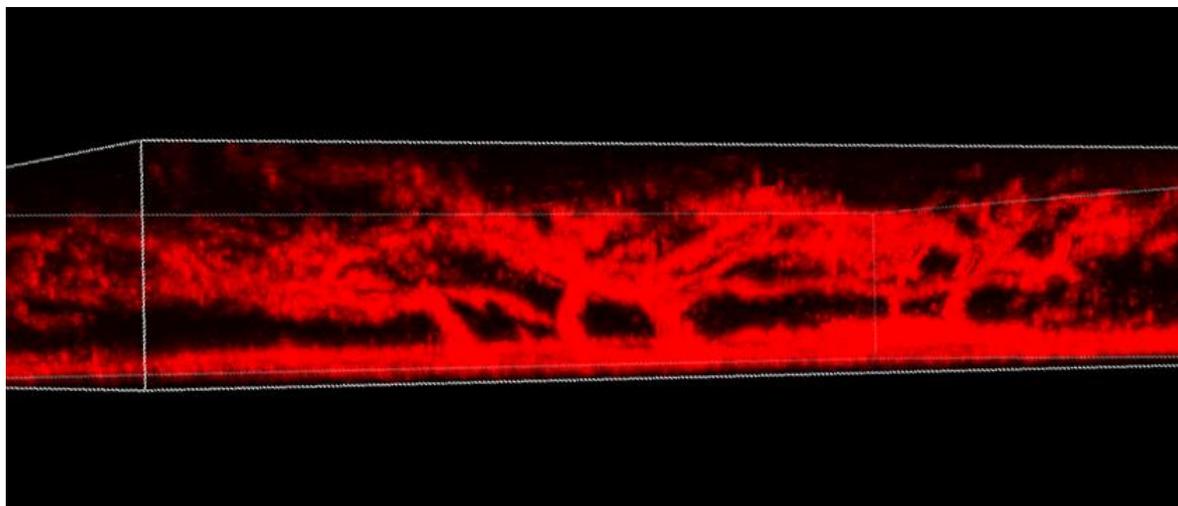


図 左心室心内膜（下面）より形成された新生血管像

3. 今後の展開

心内膜を通した左心室からの血管発生を応用するために、今回は心筋梗塞マウスを4日間高酸素下において治療効果を確認しました。人においても、救急搬送時点からカテーテル治療中、集中治療室管理の計4日間、リザーバマスクを利用して高酸素状態にすることで、予後を改善させる可能性が考えられます。また再生医療、血管新生促進治療においては、虚血境界域ではなく心内膜に沿った梗塞領域をターゲットとすることで、著明な治療効果を得ることができるようになる可能性があります。

4. 用語説明

アポトーシス：プログラムされた細胞死（有害な細胞や不要となった細胞の細胞死を誘導する）

RNA：リボ核酸（タンパク合成の鋳型）

VEGF：血管内皮細胞増殖因子（血管発生や血管新生を誘導する代表的因子）

VEGFR2：VEGFの受容体のひとつ

5. 発表雑誌

Koichi Kobayashi¹, Kengo Maeda¹, Mikito Takefuji¹, Ryosuke Kikuchi², Yoshihiro Morishita¹, Masanori Hirashima³, & Toyoaki Murohara¹

¹Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya

²Department of Medical Technique, Nagoya University Hospital, Nagoya 466-8560, Japan

³Division of Vascular Biology, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe

" Dynamics of angiogenesis in ischemic areas of the infarcted heart"

Scientific reports (英国時間 2017 年 8 月 2 日付けの電子版に掲載)

DOI : 10.1038/s41598-017-07524-x

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Scientific_R_20170803en.pdf