



東北大学



平成 24 年 6 月 20 日  
東北大学大学院医学系研究科

## 血管機能調節のネットワーク機構を解明

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川宏明教授らの研究グループは、血管機能が複数の臓器・組織が連携してネットワークとして調節されていることを解明しました。そもそも血管は全身の臓器に血液・酸素を運ぶために極めて重要な働きをしており、血管機能の障害は動脈硬化をはじめ様々な病気の原因になることが知られています。今回の発見は、今後の動脈硬化の成因の解明や新たな創薬に道を拓くと期待されています。この論文は、6 月 22 日発行の米国心臓協会の学会誌サーキュレーションリサーチ (Circulation Research) に掲載されます。

### 【研究内容】

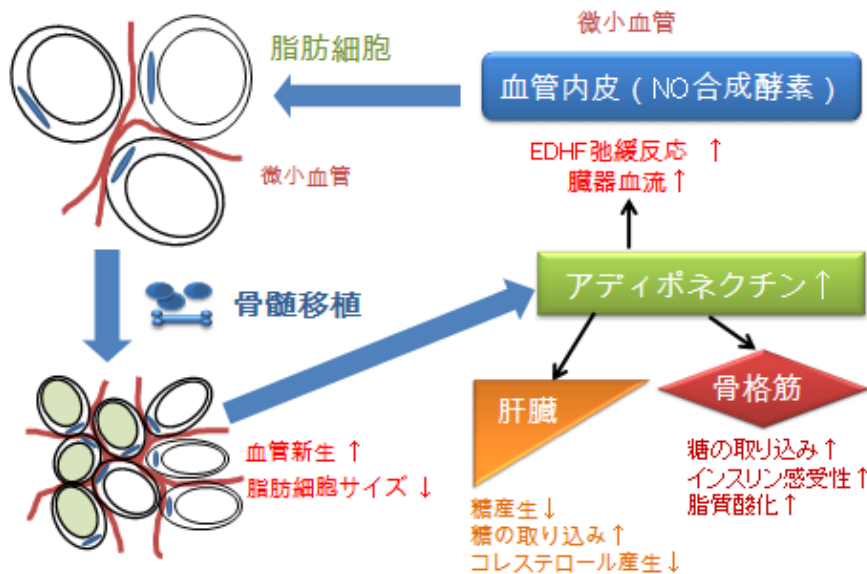
血管は、主として、内側を覆う一層の血管内皮細胞と血管平滑筋から構成されています。血管内皮細胞は、動脈硬化の発生・進展を抑制する重要な働きをしています。下川教授らは、内皮機能が十分に働かず動脈硬化が自然に発生してしまう遺伝子改変マウス（内皮型 NO 合成酵素<sup>\*1</sup> 欠損マウス）を用いて研究を行いました。このマウスでは、動脈硬化の他に、高血圧・高脂血症・糖尿病も自然に発症し、ヒトのメタボリックシンドロームに近い動物モデルとされています。

このマウスに正常マウスの骨髄を移植したところ、驚くことに、内皮機能（特に微小血管）が大きく回復し、高脂血症・糖尿病も改善しました（血圧には影響なし）。骨髄は血液細胞を作る働きがありますが、研究の結果、骨髄移植の効果は、血液細胞が正常になったことによるのではなく、アディポネクチン<sup>\*2</sup> という脂肪細胞から産生される善玉の因子が関与していることが明らかになりました（このマウスをアディポネクチン欠損マウスと交配してアディポネクチンが働かなくすると骨髄移植の良い効果が消失したため）。また、内皮機能の回復には、内皮型 NO 合成酵素とは別の神経型 NO 合成酵素の働きが代償的に亢進して惹起されていることも明らかになりました（神経型 NO 合成酵素欠損マウスと交配させても骨髄移植の良い効果が消失したため）（下図）。

本研究の結果は、血管機能（特に微小血管）が骨髄や脂肪細胞も関与した大きなネットワーク機構により見事に調節されており、血流の維持だけではなく、脂質代謝・糖代謝が維持されていることを初めて示したもので、今後の研究の発展と新しい薬剤の開発に大きく道を拓くことが期待されます。

本研究は、文部科学省の科学研究費補助金および新学術領域補助金、および東北大学グローバル COE「ネットワーク・メディスン」研究補助金により実施されました。

## 血管内皮—骨髄—代謝連関



図：血管内皮—骨髄—脂肪細胞のネットワークによる血管機能調節

今回の研究により、血管内皮・骨髄・脂肪細胞がネットワークを形成し、生体機能の調節を行っていることが明らかになりました。今後、このネットワークの解明が進み、新たな創薬等に結びつくことが期待されます。

### 【用語説明】

※<sup>1</sup>NO合成酵素：血管内皮は、内皮由来弛緩因子と総称される血管拡張因子を産生・遊離して、動脈硬化の発生・進展を抑制する極めて重要な働きをしています。この内皮由来弛緩因子には、主として3種類あり、第1のプロスタサイクリン、第2の一酸化窒素(NO)の発見にはノーベル賞が授与されています。下川教授は、第3の因子である内皮由来過分極因子(EDHF)の本体が過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)であることを世界に先駆けて2000年に同定して、現在、世界的に広く支持されています。一方、NOは3種類のNO合成酵素から産生・遊離され、各々、内皮型(eNOS)、神経型(nNOS)、誘導型(iNOS)、とされています。

※<sup>2</sup>アディポネクチン：脂肪細胞は、アディポサイトカインと総称される内因性調節因子を産生・遊離して生体の恒常性維持に重要な働きをしています。その中には善玉の因子と悪玉の因子がありますが、アディポネクチンは代表的な善玉の因子で、脂質代謝・糖代謝などにも好影響を及ぼし、動脈硬化を抑制することが知られています。

### 【論文題目】

論文タイトル：

Essential Role of Bone Marrow for Microvascular Endothelial and Metabolic Functions in Mice.  
(マウスにおける骨髄の微小血管および代謝機能に対する重要な役割)

掲載誌：Circulation Research オンライン版 (doi:10.1161/CIRCRESAHA.112.270215) (6月22日掲載)

(お問い合わせ先)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野

教授 下川 宏明

電話番号 : 022-717-7152

Eメール : shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道担当)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

長神 風二 (ながみ ふうじ)

電話番号 : 022-717-7908

ファックス : 022-717-8187

Eメール : f-nagami@med.tohoku.ac.jp