

平成 29 年 6 月 19 日

本件の報道解禁につきましては、日本時間 6 月 20 日 18 時以降に お願い致します。

報道機関 各位

脳血管のペリサイトが成熟マクロファージ由来であることを発見

富山大学大学院医学薬学研究部(医学)病態・病理学講座の山本助教、笹原教授らは、血管内皮細胞と共に脳血管を構成するペリサイトが、血球系細胞である成熟したマクロファージ由来であることを突き止めました。これまでペリサイトは間葉系細胞や神経堤細胞由来であると考えられてきましたが、本研究の結果によって新たな細胞ソースが存在することが明らかとなりました。また、機能的に成熟したマクロファージがペリサイトに transdifferentiation することが明らかとなり、定説を覆す新事実であるといえます。ペリサイトは血管のホメオスタシスに重要な働きを担っているため、血管再生や腫瘍血管抑制における新たな創薬ターゲットとなることが期待できます。この研究成果は、イギリス時間の 2017 年 6 月 20 日 10 時（日本時間：6 月 20 日 18 時）に英国科学雑誌「Scientific Report」オンライン版に掲載されます。

つきましては、取材・報道方よろしく申し上げます。

■研究内容

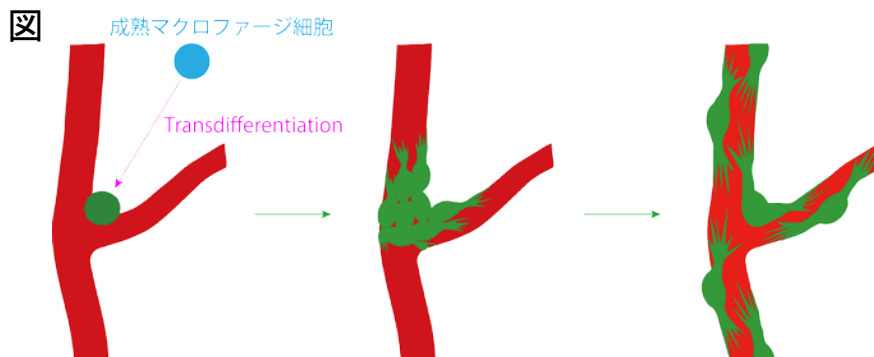
ペリサイトは血管内皮細胞と共に血管を構成しており、ペリサイト由来の分子シグナルが血管内皮細胞に作用し成熟した安定な血管が構築されると考えられている。脳は特に血管周囲に存在するペリサイトが多い組織であるとされ、安定で成熟した血管の存在が脳機能に不可欠であると考えられている。

これまでに、ペリサイトの由来に関する研究がなされてきたが、ペリサイトの起源については未解明な部分が多かった。我々は、マウス脳発

生初期において、脳血管発生部位の観察を詳細に行った。その結果、従来知られている血管をガイドとして遊走してくるペリサイト集団とは異なる、血球系細胞であるマクロファージ由来の新規ペリサイト亜集団を発見した。それらのマクロファージは、脳血管近傍に浸潤した時点では、アポトーシスを起こした細胞を貪食する成熟したマクロファージであるが、脳血管に付着した時点から transdifferentiation (分化転換、全く異なる機能を有する細胞に変化すること) し、ペリサイトになることが *in vitro*, *ex vivo* の実験で明らかとなった。また、*in vivo* の実験では、生まれつきマクロファージがないマウスにおいて、神経発生期の脳血管周囲では、ペリサイトが有意に減少していることが明らかとなった。さらに、心臓が動かないマウス胎仔を用いた結果、心臓が拍動しないためにマウス胎仔内には血球細胞がみられないことに伴い、ペリサイトに分化するマクロファージが存在せず、脳血管周囲のペリサイトも確認されなかった。また、胎仔期の主な造血器官である卵黄嚢からマクロファージ系細胞を分画し、*in vitro* でペリサイトに分化させる実験を試みた結果、これらのペリサイトに分化するマクロファージの由来は卵黄嚢であることが明らかとなった。

以上の結果から、卵黄嚢由来の成熟マクロファージ細胞が脳血管周囲に遊走し、transdifferentiation の後にペリサイトの亜集団を構成することが明らかとなった(図)。ペリサイトは血管再生医療分野では、安定な成熟血管を作成するために注目されており、さらに腫瘍血管の構成要素でもあるため治療薬のターゲットとして重要視されている。本研究の結果明らかとなったマクロファージ由来ペリサイトが、それら分野における新たな創薬ターゲットとなると考えられる。

なお、本研究は富山大学 免疫バイオ・創薬探索研究講座および第一内科学講座、国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター、熊本大学 表現型解析分野などとの共同研究の成果である。また、文部科学省新学術領域研究(血管-神経ワイヤリングにおける介在細胞の役割と EMP-神経幹細胞間生物活性の解析, 課題番号: JP23122506) および JSPS 基盤研究 C (神経幹細胞の血管性 niche の解明および血管-神経相互作用物質の研究, 課題番号: JP26460360) による支援を受けて実施されたものである。



■公開日：イギリス時間の2017年6月20日10:00とされているため、
日本時間2017年6月20日18時以降にお願い致します。

※本件の取扱いについては、上記解禁時間以降でお願いします。

■雑誌名：Scientific Reports

■論文題名：A subset of cerebrovascular pericytes originates from mature macrophages in the very early phase of vascular development in CNS

■著者：Yamamoto S, Muramatsu M, Azuma E, Ikutani M, Nagai Y, Sagara H, Koo B-N, Kita S, O'Donnell E, Osawa T, Takahashi H, Takano K, Dohmoto M, Sugimori M, Usui I, Watanabe Y, Hatakeyama N, Iwamoto T, Komuro I, Takatsu K, Tobe K, Niida S, Matsuda N, Shibuya M, Sasahara M

■取材対応可能日時：

6月19日 10:00-18:00

6月20日 10:00-17:00

【本件に関する問い合わせ先】

富山大学 医学部 病態・病理学講座

山本誠士

TEL. 076-415-8879