

Title	Identification of tissue-specific vasculogenic cells originating from murine uterus
Sub Title	マウス子宮由来の組織特異的血管形成細胞の分離および同定
Author	小野寺, 成実(Onodera, Narumi)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.2 (2006. 6) ,p.12-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060602-0012

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Identification of tissue-specific vasculogenic cells originating from murine uterus

(マウス子宮由来の組織特異的血管形成細胞の分離および同定)

小野寺 成実

内容の要旨

子宮内膜は月経に伴う剥脱および再生が繰り返し行われることから、「再生能の高い成体の組織」と考えられる。これは、子宮内に組織の再生に必要な幹細胞あるいは前駆細胞が含まれていることを示唆するものである。そこで本研究では、マウス子宮内に存在する組織特異的な血管形成細胞の有無とその分化能について検討することを目的とした。

まず、マウスの子宮を酵素処理し子宮由来の細胞群を得た後、細胞表面マーカーであるCD34およびCD45抗体を用いたフローサイトメトリーにより、CD34+/45- (Ut-34)、CD34-/45- (Ut-DN) およびCD45抗体陽性細胞群 (CD34+/45+およびCD34-/45+) の4分画に分離した。Ut-34およびUt-DN細胞群は、血管内皮細胞関連マーカー (Flk-1, c-kit, VE-cadherin) は陰性であったが、Ut-DN細胞群には同じく血管内皮細胞マーカーであるCD31陽性の細胞が約2.8%認められたため、Ut-DN細胞群をさらにCD31陽性分画と陰性分画に分離した。

GFP遺伝子導入マウスよりUt-DN/CD31陽性、Ut-DN/CD31陰性、Ut-34細胞群を得た後、生体での分化能を検討するため、同系野生型マウスの前脛骨筋重度損傷モデルに直接筋内移植した。移植4週間後、Ut-DN/CD31陰性細胞群において、ドナー由来 (GFP陽性) の血管平滑筋細胞 (α -smooth muscle actin抗体陽性) および血管内皮細胞 (CD31抗体陽性) がレシピエントの損傷筋で認められた。同様の結果がUt-34細胞群においても認められたが、同群では血管平滑筋細胞への分化が優先的に認められた。これら2群とは対照的にUt-DN/CD31陽性細胞移植群ではドナー由来細胞の血管内皮細胞への優先的分化が認められ、Ut-DN/CD31陽性細胞が既存の血管内皮細胞の前駆細胞である可能性が示唆された。また、これら3つの細胞群において同様の分化傾向が培養系においても、認められた。

これらの細胞群と子宮内に存在する骨髄由来細胞との関連性を検討するため、骨髄移植実験を施行した。放射線照射後にGFP陽性骨髄細胞を移植したマウス (キメリズム85%以上) の子宮内にはドナー由来 (GFP陽性) のUt-DN/CD31陽性、Ut-DN/CD31陰性およびUt-34細胞群は認められなかった。このことから、Ut-DN/CD31陽性、Ut-DN/CD31陰性およびUt-34細胞群は骨髄由来ではないことが示された。

以上により、組織特異的な血管形成幹細胞あるいは前駆細胞は骨髄に由来する細胞ではなく、マウスの子宮内に存在することが明らかとなり、これらの細胞は異なる組織の微小環境においても血管を形成できると考えられた。

論文審査の要旨

子宮内膜は再生と剥脱が周期的に行われることから再生能の高い組織と考えられ、組織の再生に必要な幹細胞あるいは前駆細胞が存在することが示唆される。本研究ではマウス子宮内の組織特異的な血管形成細胞の有無とその分化能について検討することを目的とした。子宮由来細胞をCD34抗体およびCD45抗体を用いたフローサイトメトリーによりCD34+/45- (Ut-34)、CD34-/45- (Ut-DN) およびCD45陽性細胞群に分離した。Ut-DN細胞群に血管内皮マーカーであるCD31陽性細胞が2.8%認められたためUt-DN群をさらにCD31陽性分画と陰性分画に分離した。細胞移植実験によりUt-DN/CD31-細胞群では血管内皮細胞および血管平滑筋細胞への分化、Ut-34細胞群では血管平滑筋細胞への優先的分化、Ut-DN/CD31+細胞群では血管内皮細胞への分化が認められ、同様の分化傾向が培養系においても認められた。これらの血管形成細胞は骨髄細胞移植実験により骨髄由来細胞ではなく子宮組織特異的であることが示された。

審査では、まずマウスの性周期のどの時期の子宮を用いたのかとの質問がなされ、フローサイトメトリーによる細胞の分布パターンおよび各細胞群の分化能には性周期による変化が認められなかったため、子宮を採取する時期を統一しなかったとの回答がなされた。この点に関して、人為的に性周期をコントロールした上で性ステロイドの影響を検討すべきであるとの指摘もなされた。次に、血管再生の研究をする際、CD31およびCD34はマクロファージを含め、未分化な細胞から分化した細胞まで広く発現するため分化能の検討には注意を要するとの指摘がなされた。また、骨格筋ではなく子宮に細胞移植する際にはなかったのかとの指摘がなされた。これに対し、子宮に移植した際に移植細胞が異物として認識されてしまう傾向があり分化能の評価が困難であったとの回答がなされた。これに関連し、内膜の再生という観点からは、子宮全体からではなく内膜のみから細胞を分離すべきであり、同所性に移植すれば異物として認識されなかったのではないかと指摘がなされ、これらについては今後検討すべき課題とされた。また、内膜の再生において血管の再生機序をどのように捉えているのかとの質問がなされた。内膜の再生に伴う血管形成は既存の血管内皮細胞の増殖による血管新生によるものと考えられてきたが、子宮由来の血管形成細胞が自ら血管を構築する細胞に分化し、内膜再生過程における血管形成の一端を担う可能性があるとの回答がなされた。

以上、本研究には今後の検討すべき課題が残されているものの、子宮内に分化能力の異なる血管形成細胞が存在し、それらの細胞が組織特異的であることを示すことで、子宮内膜の再生に伴う血管形成の機序の一端を明らかにしたという点で有意義な研究と評価された。

論文審査担当者 主査 産婦人科学 育木 大輔

産婦人科学 吉村 泰典 病理学 坂元 亨字

発生・分化生物学 須田 年生

学力確認担当者:

審査委員長: 吉村 泰典

試問日: 平成18年 1月30日