なぜ周皮細胞か？ —脳梗塞病態における周皮細胞の挙動とその重要性—

吾郷 哲朗

要 旨

神経機能を司る最小機能単位として neurovascular unit (NVU) という概念が確立してきた。NVU は神経細胞を中心に、アストロサイト、毛細血管の内皮細胞・周皮細胞によって構成される。血液脳関門は内皮細胞間のタイトジャンクションによって形成されるが、その構造維持に周皮細胞が不可欠であることが明らかとなり、周皮細胞により一層の注目が集まっている。周皮細胞の機能は、遺伝的要因、加齢、生活習慣病などによって影響を受ける。その機能破綻は、血液脳関門の破綻、さらには神経機能障害の原因となるため、周皮細胞機能の維持は極めて重要である。本稿では、周皮細胞の発生と機能維持に不可欠と考えられる PDGFR β に着目しながら周皮細胞機能に言及したのち、脳梗塞発生時の血液脳関門維持と修復、さらに脳梗塞巣そのものの修復における周皮細胞の役割について言及する。脳血管障害を含む種々の中枢神経疾患において周皮細胞が新規治療開発の標的となることが期待される。

(脳循環代謝 27: 271~275, 2016)

キーワード: 血液脳関門, 虚血性脳卒中, 周皮細胞(ペリサイト), 修復, neurovascular unit

り、近年注目を受ける細胞となっている。

1. Neurovascular unit の重要性和 ペリサイトの位置づけ

脳機能を司るのは「神経細胞」である。脳血管障害を含む多くの中枢神経疾患において、障害を最小限にとどめるためには神経細胞死をいかに防ぐかが最も重要である。しかしながら、神経細胞機能をサポートする周囲の細胞群や細胞外マトリックスの機能が維持されなければ神経細胞の機能障害や細胞死を防ぐことはできない。近年、神経細胞に内皮細胞、周皮細胞、アストロサイトを加えて、神経細胞機能遂行の最小機能単位とする neurovascular unit (NVU) という概念が広く受け入れられるようになってきた^{1,2)}(図 1)。周皮細胞は、NVU を構成するコンポーネントの一つであるが、NVU の概念の確立とともにその役割が明確とな

2. ペリサイトの発生と PDGFR β シグナリングの重要性

NVU の機能をよりよく理解するにはその発生過程を理解しておく必要がある(図 2)。神経幹細胞は神経細胞とグリア細胞に分化しうが、まず神経細胞へと分化(①)し³⁾、その生存を維持しながら血管内皮細胞の遊走を誘導する(②)。内皮細胞は PDGF-B を分泌し PDGFR β を発現した周皮細胞を内皮細胞周囲へ動員する(③)。血液脳関門は内皮細胞間のタイトジャンクションによって形成されるが、内皮細胞周囲への周皮細胞の動員が不可欠である⁴⁾。さらに周皮細胞は種々の細胞外マトリックスを分泌して基底膜の形成に寄与する⁵⁾。PDGF-B もしくは PDGFR β 欠損マウスでは、微小血管の形成がうまく生じず出生前後に脳出血などにより死亡する^{6,7)}。アストロサイトは血液脳関門完成後に神経幹細胞から分化を始め(④)、足突起を伸ばして成熟 NVU の完成に寄与する(⑤)⁴⁾(図 2)。血液脳関門・NVU の形成において周皮細胞が重要な役割を果

九州大学大学院医学研究院病態機能内科学(第二内科)
〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1
TEL: 092-642-5256 FAX: 092-642-5251
E-mail: agou@intmed2.med.kyushu-u.ac.jp
doi: 10.16977/cbfm.27.2_271

図1. Neurovascular unit (NVU)

NVU 構成細胞を示す。神経細胞機能維持のためには、アストロサイト、内皮細胞・周皮細胞および細胞外マトリックスのすべてが正常に機能している必要がある(文献1より改変)。

図2. NVU の発生過程

神経幹細胞はまず神経細胞へと分化(①)し³⁾、血管内皮細胞の遊走を誘導する(②)。内皮細胞は PDGF-B を分泌し PDGFR β を発現した周皮細胞を内皮細胞周囲へ動員する(③)。周皮細胞は種々の細胞外マトリックス・タンパク質を分泌し基底膜の形成に寄与する⁵⁾。アストロサイトは血液脳関門完成後に神経幹細胞から分化を始め(④)、足突起を伸ばして成熟 NVU の完成に寄与(⑤)する⁴⁾。

図3. 脳梗塞発生後の修復過程

脳梗塞巣内部では、残存した内皮細胞がPDGF-Bを分泌し¹²⁾、脳梗塞後3～5日かけてPDGFRβ陽性細胞を内皮細胞周囲に動員する。PDGFRβの発現制御にはbFGFが関与する¹³⁾。血液脳関門の修復が完了した後、周皮細胞は線維芽細胞様細胞に分化転換して、梗塞内部の組織修復や神経・グリア細胞生存維持に寄与する。

たすことが理解できる。

3. ペリサイトによる脳血流制御

神経機能遂行のためには、血液脳関門形成によるバリア機構の維持とともに、神経細胞の活動に応じた脳血流の供給が必要である。これまで脳血流制御にはアストロサイトが中心的な役割を果たすと考えられてきたが⁸⁾、神経興奮に関連して神経細胞から放出される種々の物質(グルタミン酸や一酸化窒素)が直接的に周皮細胞に作用し、細小血管を拡張させ脳血流を増加させることが明らかとなっている^{9, 10)}。一方、脳虚血時には周皮細胞が脱落することによって細小血管が収縮し著明な脳血流低下が生じるとされる¹¹⁾。生理的および病的状態下のいずれにおいても、脳血流制御という観点から周皮細胞は重要な役割を果たしている。

4. 脳梗塞病態では血液脳関門の修復にペリサイトの動員が必要である

脳虚血病態下では、脳血流維持、血液脳関門維持の観点で病態を捉えることが不可欠であり、周皮細胞の挙動を理解する必要がある。脳梗塞巣内部ではNVU構成細胞の多くが細胞死に陥るが、内皮細胞は他の細

胞に比べると虚血抵抗性である(図3)。虚血時の内皮細胞周囲への周皮細胞の動員は発生過程とほぼ同じ過程をたどるようである。脳虚血領域で残存した内皮細胞はPDGF-Bを分泌する¹²⁾。PDGFRβの発現は正常脳では低く抑えられているが、脳梗塞後3～5日かけて虚血周囲領域の細小血管・周皮細胞に発現が強く誘導される¹²⁾。このPDGFRβの発現誘導には低酸素応答はあまり関与せず、神経細胞・内皮細胞および周皮細胞自身から分泌されるbFGFが関与すると考えられる(図3)¹³⁾。周皮細胞におけるPDGFRβ発現誘導の経過に一致して脳浮腫は軽減することから、PDGFRβ陽性周皮細胞が血液脳関門の再構築に関与している可能性が高い¹²⁾。実際PDGFRβ heterozygous ノックアウトマウスでは血液脳関門の破綻が遷延し梗塞巣の拡大が観察される。

5. 血液脳関門修復後のペリサイトの役割

PDGFRβ陽性細胞は虚血周囲領域において血液脳関門の再構築に関与すると、その後血管壁を離れ線維芽細胞様の細胞へと分化転換して増殖し梗塞内部を占拠する(図4)。PDGFRβ陽性細胞はフィブロネクチンやコラーゲンなどの細胞外マトリックス・タンパク質を分泌しながら梗塞巣の線維化・縮小化に寄与する可能

図4. 脳梗塞内部の線維性変化(文献15より改変)

PDGFR β 陽性細胞は、まず細小血管壁に発現した後、5日目頃から線維芽細胞様細胞へと分化転換して梗塞内部を占拠する。PDGFR β 陽性細胞はフィブロネクチンやコラーゲンなどの細胞外マトリックス・タンパク質を分泌し梗塞巣の線維化・縮小化に寄与する可能性がある^{14, 15)}。

性がある(図4)^{14, 15)}。PDGF-Bはペリサイトにおける細胞外マトリックス・タンパク質産生を直接的に増加させる¹⁵⁾。PDGFR β 発現低下マウスでは、梗塞内部における細胞外マトリックスの蓄積が有意に低下し線維性変化に伴う梗塞巣の縮小化が生じず組織修復が障害される^{15, 16)}。PDGFR β 陽性細胞は間葉系幹細胞と類似の遺伝子発現プロファイルを有し、神経栄養因子や増殖因子など多様な液性因子を産生しうる¹⁷⁾。PDGF-B刺激によってPDGFR β 陽性細胞はNGF, NT-3などの神経栄養因子を産生し、神経細胞生存やアストロサイト活性化にも寄与する可能性がある(図3)¹⁸⁾。実際、梗塞周囲領域のアストログリオーシスはPDGFR β ノックアウトマウスで減弱することが報告されている¹⁶⁾。また、我々は同一サイズの梗塞巣が形成された後でも、早期に再灌流が生じると梗塞内部に生存する周皮細胞が増殖し、組織修復が速やかに生じることを明らかにしている。脳梗塞後の組織修復の良否と機能回復の関係については未だ不明な点も多いが、速やかな組織修復応答の誘導・促進は脳梗塞新規治療の標的となる可能性がある。

6. まとめ

急性脳虚血のみならず認知症を含む種々の中枢神経疾患において、血液脳関門・NVUの機能維持は極め

て重要である。加齢や生活習慣病により周皮細胞の機能破綻が生じ、血液脳関門・NVUの機能破綻が生じることが明らかとなっている。また、近年は加齢・生活習慣病と認知機能低下の関連が力説されるようになってきたが、これらをNVUの視点から捉えると理解しやすい¹⁹⁾。血液脳関門・NVUの機能維持および修復の立場から、周皮細胞は脳虚血を含む中枢神経疾患の新たな治療標的となりうることを示唆される。

本論文の発表に関して、開示すべきCOIはない。

文 献

- 1) Abbott NJ: Blood-brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery. *J Inher Metab Dis* 36: 437–449, 2013
- 2) Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA: Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci* 4: 399–415, 2003
- 3) Bertrand N, Castro DS, Guillemot F: Proneural genes and the specification of neural cell types. *Nat Rev Neurosci* 3: 517–530, 2002
- 4) Daneman R, Zhou L, Kebede AA, Barres BA: Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis. *Nature* 468: 562–566, 2010
- 5) Bonkowski D, Katyshev V, Balabanov RD, Borisov A, Dore-Duffy P: The CNS microvascular pericyte: pericyte-

- astrocyte crosstalk in the regulation of tissue survival. *Fluids Barriers CNS* 8: 8, 2011
- 6) Soriano P: Abnormal kidney development and hematological disorders in PDGF beta-receptor mutant mice. *Genes Dev* 8: 1888–1896, 1994
 - 7) Lindahl P, Johansson BR, Levéen P, Betsholtz C: Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science* 277: 242–245, 1997
 - 8) Carmignoto G, Gómez-Gonzalo M: The contribution of astrocyte signalling to neurovascular coupling. *Brain Res Rev* 63: 138–148, 2010
 - 9) Peppiatt CM, Howarth C, Mobbs P, Attwell D: Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature* 443: 700–704, 2006
 - 10) Lourenço CF, Santos RM, Barbosa RM, Cadenas E, Radi R, Laranjinha J: Neurovascular coupling in hippocampus is mediated via diffusion by neuronal-derived nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 73: 421–429, 2014
 - 11) Yemisci M, Gursoy-Ozdemir Y, Vural A, Can A, Topalkara K, Dalkara T: Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery. *Nat Med* 15: 1031–1037, 2009
 - 12) Arimura K, Ago T, Kamouchi M, Nakamura K, Ishitsuka K, Kuroda J, Sugimori H, Ooboshi H, Sasaki T, Kitazono T: PDGF receptor β signaling in pericytes following ischemic brain injury. *Curr Neurovasc Res* 9: 1–9, 2012
 - 13) Nakamura K, Arimura K, Nishimura A, Tachibana M, Yoshikawa Y, Makiyama N, Wakisaka Y, Kuroda J, Kamouchi M, Ooboshi H, Kitazono T, Ago T: Possible involvement of basic FGF in the upregulation of PDGFR-beta in pericytes after ischemic stroke. *Brain Res* 1630: 98–108, 2016
 - 14) Göritz C, Dias DO, Tomilin N, Barbacid M, Shupliakov O, Frisén J: A pericyte origin of spinal cord scar tissue. *Science* 333: 238–242, 2011
 - 15) Makiyama N, Arimura K, Ago T, Tachibana M, Nishimura A, Nakamura K, Matsuo R, Wakisaka Y, Kuroda J, Sugimori H, Kamouchi M, Kitazono T: Involvement of platelet-derived growth factor receptor β in fibrosis through extracellular matrix protein production after ischemic stroke. *Exp Neurol* 264: 127–134, 2015
 - 16) Shen J, Ishii Y, Xu G, Dang TC, Hamashima T, Matsuhashima T, Yamamoto S, Hattori Y, Takatsuru Y, Nabekura J, Sasahara M: PDGFR- β as a positive regulator of tissue repair in a mouse model of focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 32: 353–367, 2012
 - 17) Caplan AI, Correa D: The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell* 9: 11–15, 2011
 - 18) Ishitsuka K, Ago T, Arimura K, Nakamura K, Tokami H, Makiyama N, Kuroda J, Kamouchi M, Kitazono T: Neurotrophin production in brain pericytes during hypoxia: a role of pericytes for neuroprotection. *Microvasc Res* 83: 352–359, 2012
 - 19) Zlokovic BV: Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 12: 723–738, 2011

Abstract

Why should we focus on pericyte?

—Importance of pericyte in pathophysiology of ischemic stroke—

Tetsuro Ago

Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Science,
Kyushu University, Fukuoka, Japan

The concept of the neurovascular unit (NVU) has been established recently. It is a minimal theoretical unit composed of neurons, astrocytes, endothelial cells, pericytes, and extracellular matrix proteins to exert neurological functions. It has been elucidated that pericytes are absolutely needed for the formation of the tight junction between endothelial cells, *i.e.* blood-brain barrier (BBB), by directly interacting with endothelial cells. Genetic factors, ageing, and life-style diseases can affect pericyte functions. Dysfunctions of pericytes directly cause the disruption of the BBB and subsequent impairment of neurological functions. In this review, I will mention shortly the development and physiological functions of pericyte and then the roles of pericytes in the maintenance and repair of the BBB and in the repair of infarct lesions after brain infarction. Now pericytes could be thought as a therapeutic target in various disorders of the central nervous system, including cerebrovascular diseases.

Key words: blood-brain barrier, ischemic stroke, pericyte, repair, neurovascular unit