

## マイクロパーティクルに誘導される血管機能障害の新知見

小林 恒雄

マイクロパーティクル (MP) は、剪断応力、生理学的なアゴニスト、アポトーシス性の障害などの刺激時に、細胞から放出される細胞膜の断片からなる 0.1~1.0 マイクロメートルサイズの循環粒子である。健常者では循環細胞 (血小板、赤血球、T細胞およびB細胞、単球等) あるいは血管内壁細胞 (血管内皮および血管平滑筋細胞) の細胞膜から放出される。特に近年、血液から分離した MP と様々な血管障害との相関が認められ、血管障害のバイオマーカーとして期待されている。また、MP の起源を考えると、由来細胞の細胞膜、細胞質タンパク質、転写因子、RNA、microRNA、脂質および細胞器を含んでいると考えられ、genetic exchange 等の重要な生理機能を有していると考えられている (1)。本稿では、この MP とその放出細胞である血小板、糖尿病と血管内皮細胞機能障害のシグナル伝達異常を中心に紹介させて頂く。

生体機能における MP の位置づけは、その時代により大きく変化し、不活性な細胞膜断片から、近年の細胞間のシグナル伝達機構の可能性まで広がっている。特に、MP が糖尿病や動脈硬化、急性心筋梗塞等の血栓性疾患時に産生が上昇することが報告され、血管障害との因果関係についても研究が進み始めている (2)。最近、田口らは、糖尿病ラット血清より MP の精製を行い、糖尿病時において生じる血管内皮機能障害に MP が直接関与するか検討した (3)。糖尿病群は、総頸動脈における ACh 誘発内皮依存性弛緩反応の減弱が観察され、糖尿病動物より採取した血小板由来 MP の量は、正常動物より採取した量より増加していることが確認された。そこで総頸動脈に、各々の動物から採取した血液に含まれる同数の MP を処置し、24 時間培養を行い、血管機能にどのように影響するか検討した。その結果、正常動物由来 MP 処置群は変化が認められなかったのに対し、糖尿病群由来 MP 処置群は、ACh 誘発内皮依存性弛緩反応の減弱が認められた。このため、糖尿病群由来の MP は、内皮依存性弛緩反応を減弱させ、血管内皮機能障害を惹起することが明らかとなった。さらに、この時の NO 合成酵素 (NOS) のタンパク質発現を比較したところ、糖尿病群由来 MP 処置によって、total NOS タンパク質発現の減少が認められた。つまり糖尿病に長期的に罹患した MP は、直接血管内皮機能障害促進因子として作用していることが示唆された。上述したように、MP 中には様々な因子を含んでおり、その中に NOS 発現を低下させる因子を含んでいる可能性を示唆しているが、詳

細は今後の研究に期待している。血小板は内皮細胞に接着後、凝固作用の他に様々な物質を放出するが、MP もそのひとつとして報告されている (4)、この時に放出される MP は細胞間の接着を促進し炎症病態時の発症・進展に関与する物質として注目されている (5)。実際に、糖尿病は早期より血小板の機能異常が観察され、血栓が生じやすいことが知られている (6)。しかし、糖尿病などの血管障害誘発疾患時における血小板異常と血管内皮細胞機能との直接作用を検討した研究は意外にも少ない。近年、石田らは、糖尿病時の血小板の異常が血管内皮機能不全を誘発するのではないかと考え、血清より血小板の精製を行い、これらが血管内皮機能に及ぼす影響について検討している (7)。内皮機能が障害されている過齢の糖尿病群より血小板を精製し、総頸動脈に血小板を処置したところ、糖尿病群由来の血小板処置群は、ACh 誘発内皮依存性弛緩反応の減弱、NO 産生、Akt と NOS のリン酸化タンパク質発現低下が認められた。つまり、糖尿病群血小板の接着により、何らかのシグナル伝達を介し eNOS 活性が抑制され、内皮機能が減弱したことが示唆される。本実験における血小板による影響と、上述した MP による total NOS タンパク質発現低下を伴う内皮機能障害では、障害メカニズムが異なっているようで大変興味深い結果である。

糖尿病時の血小板の活性化や血中 MP は、直接的な血管内皮機能減弱因子であることが示唆された。心血管疾患イベントの早期診断マーカーとして内皮機能測定が行われるようになり、本研究と併せさらに精度の高い予知予測の提供ができると期待される。しかしながら糖尿病時の MP や血小板による障害メカニズムについては不明な部分が多く、今後、血小板、MP の産生量、MP に含まれる分子等が明らかされ、血管障害の新規治療戦略が確立されることを期待する。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

### 文 献

- 1) Valadi H, et al. Nat Cell Biol. 2007;9:654-659.
- 2) Shantsila E, et al. J Thromb Haemost. 2010;8:2358-2368.
- 3) Taguchi K, et al. Acta Physiol (Oxf). 2015 In press. DOI: 10.1111/apha.12561.
- 4) Boilard E, et al. Science. 2010;327:580-583.
- 5) Rautou PE, et al. Circ Res. 2011;108:335-343.
- 6) Natarajan A, et al. J Thromb Haemost. 2008;6:2210-2213.
- 7) Ishida K, et al. PLoS One. 2014;9:e102310.