

【海外文献紹介】

## Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease

Hall CN, Reynell C, Gesslein B et al. Nature 508: 55-60, 2014

渡辺 信博

東京都健康長寿医療センター研究所

老化脳神経科学研究チーム・自律神経機能研究室

脳の神経細胞の活動に必要なグルコースや酸素は、脳血流により供給される。脳血流の維持・調節には、神経細胞や血管内皮細胞、アストロサイトのほか、マイクログリアや周皮細胞など、種々の細胞が関与することが明らかとなってきた。本稿では、脳の毛細血管の血流調節に、毛細血管周皮細胞が関与することを報告した最近の論文を紹介したい。

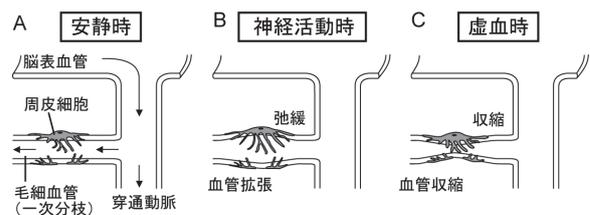
同論文では、ラットおよびマウスの毛細血管周皮細胞のコンドロイチン硫酸プロテオグリカン NG2 を標識 (免疫組織化学的または遺伝子改変動物) し、神経活動時の血管 (蛍光試薬で標識) および周皮細胞の応答を検討した。

麻酔マウスを用いた *in vivo* の実験では、顔面 (whisker pad) に対する電気刺激時の体性感覚野の血管の応答を 2 光子レーザー顕微鏡で観察した。脳表を走行する動脈は、穿通動脈として脳実質内に入り込み、毛細血管の枝 (1 次分枝) を出す (図 A)。さらに、毛細血管は 2 次分枝、3 次分枝・・・と枝分かれしていく。これら穿通動脈および毛細血管は共に、電気刺激開始後速やかに拡張し始め、15 秒間の刺激中拡張し続けた。興味深いことに、血管拡張開始の潜時は、1 次・2 次分枝毛細血管の方が穿通動脈よりも短く (2.7 秒 vs. 3.7 秒)、1 秒ほど穿通動脈に先行して拡張し始める。さらに、安静時の毛細血管の直径は、周皮細胞の細胞体または突起の存在する部位では、存在しない部位と比べて太いことに加え、電気刺激時の血管拡張反応の程度は、周皮細胞が存在する部位で約 2 倍大きかった。これらの実験結果より、神経活動時において、毛細血管周皮細胞は能動的に弛緩し、血液の流入元である穿通動脈に先行して毛細血管を拡張させることが初めて明らかとなった。

脳スライスを用いた *in vitro* の実験では、神経活動時における毛細血管拡張の機序を検討した。この実験では、

*in vivo* における青斑核からのアドレナリン作動性神経の入力および神経活動をそれぞれ模す目的で、ノルアドレナリンおよびグルタミン酸を投与した。その結果、ノルアドレナリン存在下で収縮する周皮細胞や毛細血管が、グルタミン酸投与により弛緩・拡張した。この実験系を用い、Hall らは毛細血管の拡張のカスケードを明らかにした。詳細は割愛するが、神経活動に伴うグルタミン酸放出の結果、プロスタグランジン E<sub>2</sub> および一酸化窒素が産生される。プロスタグランジン E<sub>2</sub> は EP<sub>4</sub> 受容体を介して毛細血管を弛緩させるのに加え、一酸化窒素は、周皮細胞を収縮させる 20-HETE の産生を減少させることにより血管収縮を抑える。この実験では、プロスタグランジン E<sub>2</sub> が周皮細胞の弛緩を誘発するか否かは検討されていないが、グルタミン酸により周皮細胞に外向き膜電位が誘発されるという Hall らのデータとプロスタグランジン E<sub>2</sub> により大動脈平滑筋細胞に外向き K<sup>+</sup> 電流が発生するという先行研究の報告などにより、グルタミン酸放出により産生されるプロスタグランジン E<sub>2</sub> が、毛細血管周皮細胞において外向き K<sup>+</sup> 電流を発生させ、毛細血管を拡張させると Hall らは推察している。

虚血時における周皮細胞による毛細血管径への影響について脳スライスを用いた実験で検討した。灌流液中のグルコースをスクロースに置換し、無酸素にするのに加え、解糖および酸化的リン酸化反応を薬理的に阻害することで、虚血を模した。虚血開始後、約 15 分で周皮細胞付近の毛細血管が収縮し始め、虚血終了時 (1 時間) まで収縮が続いた。さらに、虚血開始 40 分以降には周



図の説明

神経活動時および虚血時における周皮細胞の血管調節 Hall らの図 (Extended Data Figure 1) を基に、簡略図を作成した。血管内 (図 A) の矢印は血流の向きを示す。

連絡先：〒 173-0015

東京都板橋区栄町 35-2

TEL : 03-3964-3241 (内線 4339)

FAX : 03-3579-4776

E-mail : watanobu@tmig.or.jp

皮細胞死（蛍光試薬で標識）が増加し、虚血開始1時間後には約90%の周皮細胞が死滅した。虚血中に細胞死を起こす周皮細胞が取り巻く毛細血管は、起こさない周皮細胞が取り巻く毛細血管よりも、速やかかつ強力に収縮した。すなわち、虚血の状況下では、エネルギー供給不足に陥った周皮細胞は収縮し、毛細血管を収縮させ、そして死に至るとHallらは説明している。

これらの実験結果から、脳の毛細血管周皮細胞が、神経活動に伴う血管拡張（図B）と虚血時の血管収縮（図C）に寄与することが明らかとなった。Hallらも述べているように、脳梗塞後の治療戦略として、周皮細胞を保護する方法を明らかにすることが重要になってくると考えられる。