

# 血管内皮前駆細胞とエストロゲン

日本赤十字社和歌山医療センター 心臓血管外科部

岩倉 篤 *Atsushi Iwakura*

## はじめに

通常成人において血管新生は創傷治癒を除いて極めて稀な現象で、病的には癌の増殖・転移、糖尿病性網膜症、リウマチ関節炎などの疾患にみられるが、生理的には女性性器である子宮内膜や卵巣にしか観察できない。成熟女性の子宮内膜において、卵巣性ステロイドホルモンにより制御される周期的変化は血管新生に密接に関連している。なかでもエストロゲンは血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) を誘導し、VEGF は内皮細胞膜上に発現している VEGF 受容体に結合し、活性化された血管内皮細胞はタンパク分解酵素である Matrix metalloproteinase (MMP) を放出する。MMP は血管基底膜および細胞外マトリックスを分解し、血管透過性を亢進させる。その後、血管内皮細胞の遊走および増殖により血管新生が加速される。しかし、成人末梢血液中に血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell; EPC) が発見され<sup>1)</sup>、成体における血管新生にも循環血液中の EPC が血管新生に関与するという新しい概念が取り入れられるようになった。子宮内膜における周期的変化に伴う血管新生も EPC が深く関与しているものと考えられている (図 1)。本稿ではエストロゲンの血管内皮に対する影響を血管内皮前駆細胞との関係を中心に概説する。

(平成29年12月4日受付)(平成29年12月18日受理)  
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地  
日本赤十字社和歌山医療センター  
心臓血管外科部

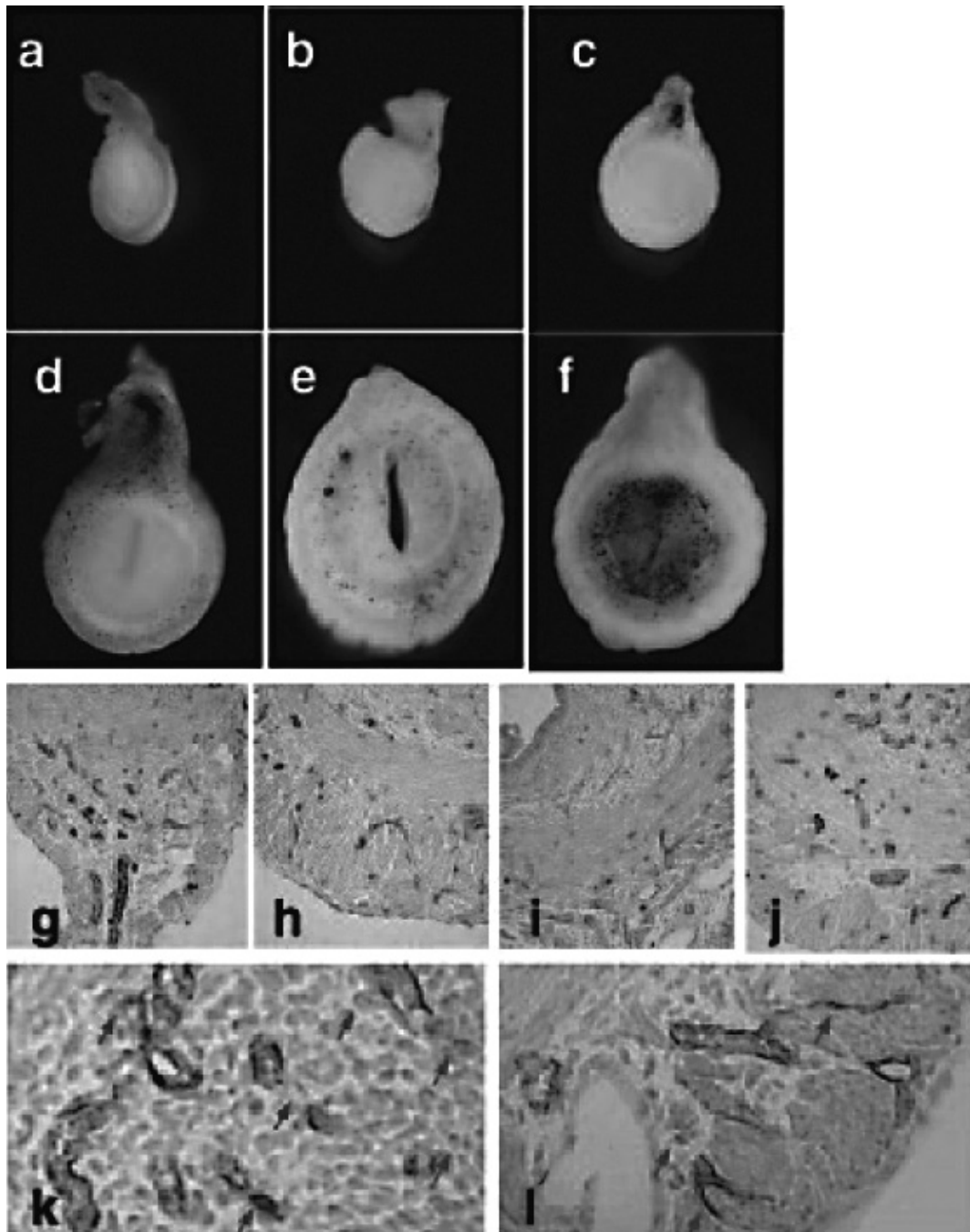
岩倉 篤

## 血管内皮前駆細胞の発見と体内動態

従来、胎生期以後の血管新生は angiogenesis 型という既存成熟血管からの内皮細胞増殖・遊走・リモデリングによって血管を形成する様式に限定されると考えられていた<sup>2)</sup>。しかし末梢血中に EPC の存在が示唆されてからは、胎生期のみが存在すると考えられていた幹細胞あるいは前駆細胞といった細胞が分化することにより血管形成をする vasculogenesis 型の血管新生も胎生期以後の血管新生に関与していると考えられてきている<sup>1)</sup>。骨髄移植マウスなどを用いた基礎研究によると、EPC は成体内では骨髄に多く分布しているが、虚血・炎症・創傷・腫瘍形成などの病態の存在下<sup>3)</sup>、または VEGF, stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)<sup>4)</sup>, granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)<sup>5)</sup> のようなサイトカイン、HMG-CoA 還元酵素阻害薬などの薬剤やエストロゲンのようなホルモン<sup>6)</sup>により骨髄から末梢血へ強制動員され、循環血を介して血管形成部位にたどり着き、血管形成に貢献することが示唆された。

## エストロゲンと血管内皮細胞

動脈硬化による心血管系疾患の発症率は加齢とともに上昇するが、女性と男性ではやや異なり、女性の場合は閉経後に急増して、55歳以降は男性と同等の発症率となる<sup>7)</sup>。このような心血管疾患の性差と閉経以降の増加には、エストロゲンの血管保護作用が考えられる。血管内皮機能については、エストロゲン補充療法により閉経後女性の上腕動脈の内皮依存性血管拡張



【図1】子宮における EPC による血管発生

血管内皮細胞系に特異的に発現する Tie-2 遺伝子の制御下で  $\beta$ -galactosidase を発現するトランスジェニックマウスを用いた骨髄移植モデル (Tie2/LacZ BMT マウスモデル) を用いた EPC による生理的血管形成機序の解析

青色に染色される骨髄由来の血管内皮細胞の増加 (d-f, h-j) および血管部位に取り込まれている像が観察される (l)。

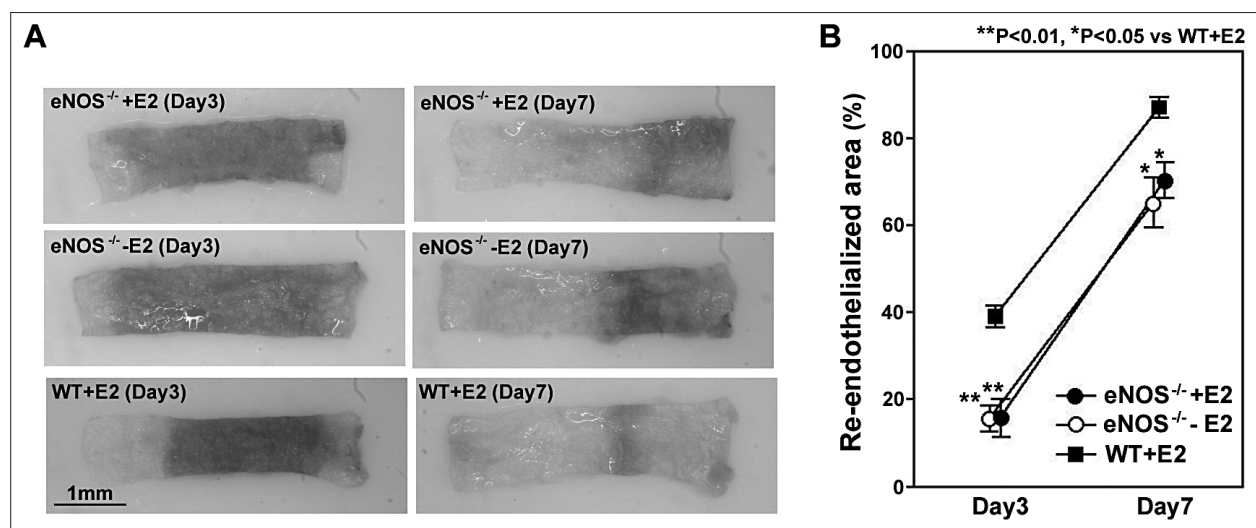
- a, b, c : コントロールペレット植え込み 2 日後, 4 日後, 7 日後
- d, e, f : エストロゲンペレット植え込み 2 日後, 4 日後, 7 日後
- g : コントロールペレット植え込み 2 日後 (低拡大像)
- h, i, j : エストロゲンペレット植え込み 2 日後, 4 日後, 7 日後 (低拡大像)
- k, l : エストロゲンペレット植え込み 7 日後 (強拡大像) (文献 12 より引用)

反応が増加することより血管内皮保護作用が示唆された<sup>8)</sup>。血管内皮細胞にはエストロゲン受容体が発現しており、その受容体を介したエストロゲンの直接作用が血管拡張作用につながると考えられる。そして、そのメカニズムとしては一酸化窒素 (nitric oxide : NO) 産生促進作用があげられる。培養系血管内皮細胞においてエストロゲンは血管内皮細胞の増殖能を亢進させる作用を有し、これらは NO 合成酵素 (nitric oxide synthase : NOS) の阻害剤により抑制されることより、エストロゲンの血管内皮細胞に対する作用は NO が関与することが示唆された。また、内皮型 NOS (endothelial nitric oxide synthase : eNOS) にはエストロゲン応答配列が存在し、エストロゲンはエストロゲン受容体を介して eNOS 発現を制御し、NO 産生を増加させる。

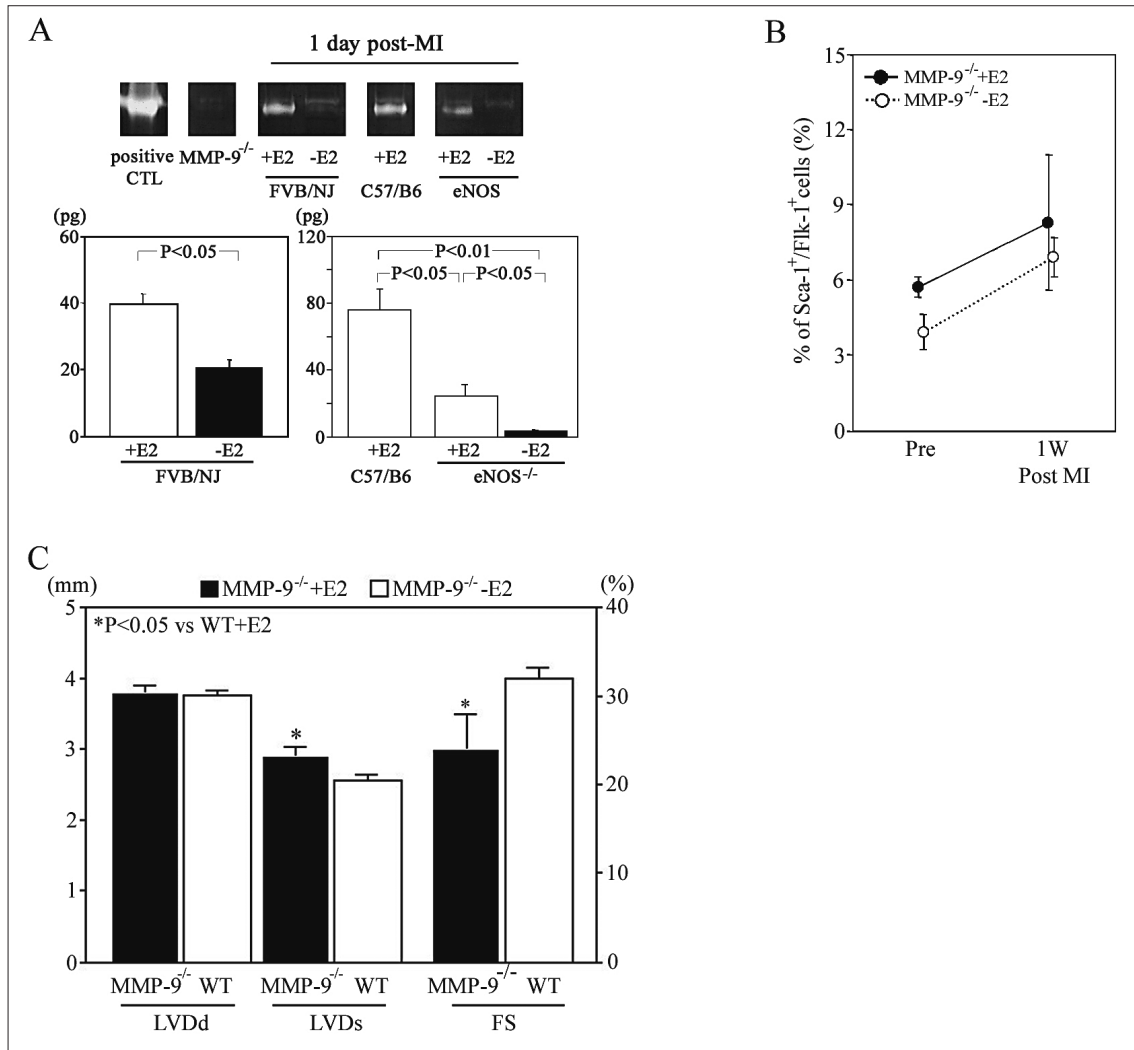
## エストロゲンと EPC

エストロゲンは血管内皮細胞に直接作用し、VEGF 産生や eNOS 産生を促進して血管新生を導くことが知られているが、前述のように循環血液中の骨髄由来の血管内皮前駆細胞にも作用して血管新生に大きく関わっている。筆者らはエストロゲンが EPC の増殖能と遊走能を亢進し、血管内皮細胞のアポトーシスを抑制する

ことをマウス頸動脈障害モデルで報告した<sup>9)</sup>。また、eNOS ノックアウトマウスではエストロゲンを投与しても頸動脈の再内皮化が促進されず、エストロゲンが再内皮化を促進させる上で、NO を調節する eNOS が重要であることが示唆された (図 2)。また、マウス急性心筋梗塞モデルにおいてエストロゲンは末梢血中に EPC を強制動員することにより梗塞巣を縮小させ、心機能を温存させることを報告したが<sup>10)</sup>、これらの作用はやはり eNOS ノックアウトマウスでは認められなかった。さらに、エストロゲンにより誘導される EPC の動員は MMP-9 ノックアウトマウスでは認められず、心筋梗塞後の心機能は温存されなかった (図 3)。つまりエストロゲンは骨髄で eNOS が活性化させ、MMP-9 を介して EPC の動員に重要な役割を果たすことが示唆された。また、最近の報告では EPC の数や機能において性差が存在し、同年の男性に比べ女性の方に EPC が有意に多く、閉経後はその差が消失する<sup>11)</sup>。また、月経周期により末梢血液中の EPC 数は変動し、血中エストロゲン濃度が上昇する時期に末梢血液中の EPC 数は最も増加し、この時期に一致して子宮内膜の血管新生が認められる<sup>12)</sup>。ヒト EPC にはエストロゲン受容体が存在することが報告されており、興味深いことに卵巣摘出後のマウスにエストロゲンを投与すると子宮内膜形成時



【図 2】 eNOS ノックアウトマウスではエストロゲンを投与しても頸動脈の再上皮化は促進されない。  
A : Evans-blue 染色、染色されない白色の部分が再上皮化した部分 (文献 9 より引用)



【図3】MMP-9はエストロゲンが誘導する心筋梗塞後のEPCの末梢血への動員に深く関与している。  
 A：エストロゲンが誘導するMMP-9活性はeNOSが存在しなければ減弱する。  
 B：MMPノックアウトマウスではエストロゲンが誘導する心筋梗塞後のEPCの末梢血への動員は認められない。  
 C：MMPノックアウトマウスでは心筋梗塞後のエストロゲンによる心機能の温存が認められない。(文献10より引用)

期の新生血管に取り込まれたEPCの割合はエストロゲン投与開始後経時的に上昇し、子宮間質内に存在するEPCは逆に減少する。

## おわりに

エストロゲンはNO産生を促進させるとともに、血管内皮のアポトーシスを抑制することにより血管保護的に働き、血管新生に大きく関わっていると考えられていた。EPCが発見され、血管新生におけるEPCの役割が明らかにされるにつれ、エストロゲンが誘導する血管新生とEPCとのかかわりも少しずつではあるが、解明されてきているが、いまだ不明な部分も多く、今後の研究成果が期待される。

## 文 献

- 1) Asahara T, et al : Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997 ; 275 : 964-967.
- 2) Folkman J : Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995 ; 1 : 27-31.
- 3) Asahara T, et al : Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Cir Res* 1999 ; 85 : 221-228.
- 4) Yamaguchi J, et al : Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization. *Circulation* 2003 ; 107 : 1322-1328.
- 5) Powell TM, et al : Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes functional endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 ; 25 : 296-301.
- 6) Strehlow K, et al : Estrogen increases bone marrow-derived endothelial progenitor cell production and diminishes neointima formation. *Circulation* 2003 ; 107 : 3059-3065.
- 7) Kannel WB, et al : Menopause and risk of cardiovascular disease : the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976 ; 85 : 447-452.
- 8) Sumino H, et al : Effect of transdermal hormone replacement therapy on the monocyte chemoattractant protein-1 concentrations and other vascular inflammatory markers and on endothelial function in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2005 ; 96 : 148-153.
- 9) Iwakura A, et al : Estrogen-mediated, endothelial nitric oxide synthase-dependent mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells contributes to reendothelialization after arterial injury. *Circulation* 2003 ; 108 : 3115-3121.
- 10) Iwakura A, et al : Estradiol enhances recovery after myocardial infarction by augmenting incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells into sites of ischemia-induced neovascularization via endothelial nitric oxide synthase-mediated activation of matrix metalloproteinase-9. *Circulation* 2006 ; 113 : 1605-1614.
- 11) Everaert BR, et al : Current perspective of pathophysiological and interventional effects on endothelial progenitor cell biology: focus on PI3K /AKT/eNOS pathway. *Int J Cardiol* 2010 ; 144 : 350-366.
- 12) Masuda H, et al : Estrogen-mediated endothelial progenitor cell biology and kinetics for physiological postnatal vasculogenesis. *Circ Res* 2007 ; 101 : 598-606.

