

血管平滑筋細胞の可塑性

齊田 孝市

帝京短期大学 ライフケア学科

【抄録】

血管平滑筋細胞は、血管中膜を構成する主要な細胞である。血管平滑筋細胞には、生理的、あるいは病的な状況に応じて、形質転換が可能な特性、即ち可塑性がある。血管平滑筋細胞の可塑性は、多数の転写制御経路によって調節されている。そのなかでも、特に重要なシスエレメントは、CArG エレメントである。

【キーワード】血管平滑筋細胞, 可塑性, 転写制御, CArG エレメント

I. はじめに

循環系の研究において、基礎・臨床を問わず、血管は心臓の後塵を排してきた。血管内皮細胞における一酸化窒素 (NO) やエンドセリンの発見は、この状況を一変させた。それ以降、血管研究は、内皮細胞を中心にして、マクロファージ、平滑筋細胞などにおいて活発に行われてきた。

血管平滑筋細胞は、分化・脱分化の過程や生理的・病的な状況等々で、多様な機能を発揮する。この特性は、血管平滑筋細胞の形質の変化、即ち可塑性に依る。

本稿では、血管平滑筋細胞の可塑性を中心にして、血管平滑筋細胞の特質を概説した。

II. 血管

血管は、他の組織と同様、3層構造である。血管の最内層を構成する内膜は、内皮細胞と内皮下層、内弾性板からなる。内皮細胞は、脈管の形成の他に血管を拡張させる NO や血管を収縮させるエンドセリンなどを産生する重要な機能を担っている。内皮細胞で構成される毛細血管では、物質の輸送を担う。

内膜に隣接する中膜は、血管平滑筋細胞と、その間の弾性板や膠原繊維等々 (細胞外基質) からなる。

中膜の外側に存在する外膜は、中膜に近い部

分は蜜質で、膠原繊維が多い。外膜には、線維芽細胞を主として、肥満細胞が存在する。大きな血管の外膜には、脈管系も存在する。

III. 血管平滑筋細胞

中膜に存在する血管平滑筋細胞は、収縮と弛緩や細胞外基質の分泌を介して、血管の構造と機能 (血圧や血液量の調節) の維持に寄与している。

血管平滑筋細胞の収縮と弛緩は、横紋筋と同様、細胞内カルシウムイオン (Ca) 濃度に依存する¹⁾。しかしながら、Ca 制御の機構は大きく異なる。横紋筋の Ca 制御は、アクチン側 (トロポニン) で行われるのに対して、平滑筋細胞の Ca 制御は、ミオシン側 (カルモジュリン) とアクチン側 (カルポニン, カルデスモン) で行われる。

Ca の動員機構も、横紋筋とは異なる。横紋筋において、興奮 (細胞膜における活動電位の発生) が筋小胞体から Ca を遊離させる。平滑筋において、Ca 流入が直接、収縮系に到達する機構と、Ca 流入が筋小胞体から Ca を遊離させる、いわゆる Ca による Ca 遊離機構が考えられている²⁾。

更に、血管平滑筋細胞において、低分子量 GTP 結合蛋白のひとつである Rho を介する Ca 感受性の増強機構がある³⁾。

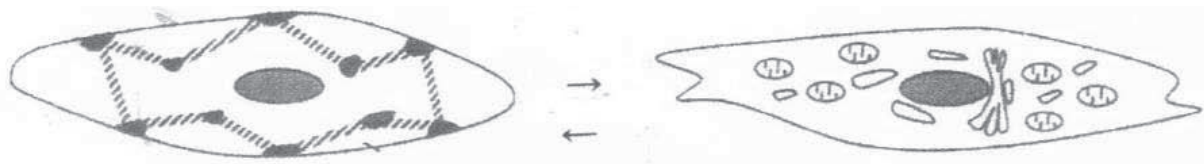


Figure 1. Transition between the contractile phenotype (left) and synthetic phenotype (right) in vascular smooth muscle cells.

IV. 可塑性

骨格筋や心筋の細胞は、高度に分化していて、収縮系の構築も規則正しく強固である。平滑筋細胞の分化は、余りしっかりとしていないし、収縮系の構築もしかりである。紡錘形の細胞内には、デンスボディ（横紋筋のZ帯に相当）から細い筋線維が伸びていて、各デンスボディの間に太い筋線維がある。

血管平滑筋細胞は、通常、分化をすると収縮型の性質であるが、血管障害や血管病変などの際、脱分化が可能である (Figure 1)。即ち、紡錘形でミオフィラメントに富む収縮型から、蛋白合成が盛んな合成型へ移行できる。この形質転換が血管平滑筋細胞の可塑性である。可塑性には、勿論、細胞外基質や内皮細胞などとの相互作用（連携）も不可欠である。また、可塑性は、リプログラミングと同様、細胞の老化と共に低下する⁴⁾。

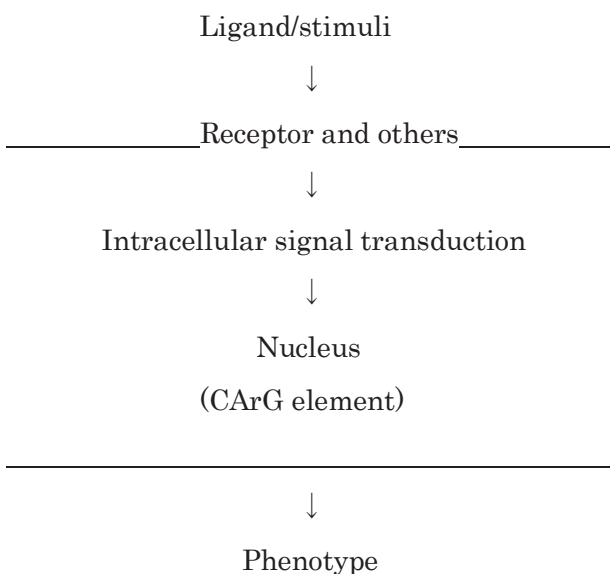


Figure 2. Schematic diagram illustrating pathways controlling phenotype modulation in vascular smooth muscle cells.

V. 分化と脱分化

血管平滑筋細胞に特異的な遺伝子の発現は、リガンド、細胞シグナリング、転写調節因子、マイクロRNAなどのエピゲノム等々に影響される (Table 1)。血管平滑筋細胞に特異的な遺伝子の転写制御において、重要なシスエレメントは、CArG エレメントである (Figure 2)。このエレメントに血清反応因子 (SRF) が結合して、その調節因子のひとつである *myocardin* が結合した配列 (CArG-SRF-*myocardin*) は、分化した血管平滑筋細胞で確認されている。SRF と *myocardin* の結合を抑制すると、血管平滑筋細胞は脱分化の方向へ変化する⁵⁾。

Table 1. 血管平滑筋細胞特異的遺伝子の発現に影響を与える諸因子

Notch, Wnt :	脱分化 (Herp1)
AngII :	
PDGF :	脱分化 (Elk1)
TGF β :	脱分化 (KLF4/5)
Rho シグナル :	
Ca シグナル :	
DNA メチル化 :	
ヒストン修飾 :	
miR-145 :	脱分化の抑制 (KLF4)
miR-145-5p :	脱分化の抑制
血管壁の伸展 :	
細胞外基質 :	

(転写調節因子)

詳細は省略するが，分化した血管平滑筋細胞では，アクチンやミオシンなどのミオフィラメント関連蛋白の発現が顕著であり，脱分化に伴い減少する⁶⁾。

VI. おわりに

血管壁の間にある血管平滑筋細胞は，細胞外基質と共に，血圧や血流量の変化に適応しなければならない。そのためにも血管平滑筋細胞の可塑性は，血管の構造と機能を維持するために必須の特性である。

本稿では触れなかったが，血管平滑筋細胞の可塑性は，動脈硬化の発症とも密接に関係している。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

【文献】

- 1) Saida, K. (1995) Smooth Muscle -new regulatory modes- *KARGER press*, 103-112
- 2) van Breemen, C. and Saida, K. (1989) Cellular mechanisms regulating $[Ca^{2+}]_i$ smooth muscle. *Annu. Rev. Physiol.* 51:315-329
- 3) Hirata, K., Kikuchi, A., Sasaki, T., Kuroda, S., Kaibuchi, K., Matsuura, Y., Seki, H., Saida, K., Takai, Y. (1992) Involvement of rho p21 in the GTP-enhanced calcium ion sensitivity of smooth muscle contraction. *J. Biol. Chem.* 267(13):8719-8722
- 4) Lacolly, P., Regnault, V., Nicoletti, A., Li, Z., Michel, J-B. (2012) The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. *Cardiovas, Res.* 95(2): 194-204
- 5) Zhang, Y., Xie, B., Sun, L., Chen, W., Jiang, S-L., Liu, W., Bian, F., Tian, H., Li, R-K. (2016) Phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in the normal region of aorta from atherosclerosis patients is regulated by miR-145. *J Cell Mol Med.* 20(6):1049-1061
- 6) 祖父江憲治 (2008) 先進医療に向けた脳研究のアプローチ—動脈硬化症・癌・精神疾患— 異質な疾患群へ戦略 — 脳循環代謝 19:130-137

The plasticity of vascular smooth muscle cells

Koichi SAIDA

Department of Life care, Teikyo Junior College

【abstract】

Vascular smooth muscle cells are the main constitutive stromal cells of the vascular wall. They retain plasticity, i.e. the switch from contractile to synthetic phenotype, and can modulate their phenotype during normal development, the repair of vascular injury, and in disease states. The plasticity of vascular smooth muscle cells is controlled by many transcriptional regulatory pathways. It is known that binding of serum response factor to the CArG box sequences activates vascular smooth muscle cells-specific contractile genes.

【Key words】 vascular smooth muscle cell, plasticity, transcriptional regulatory pathway, CArG box sequence