研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-139	B-730	17-251	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Alcohol reduces arterial remodeling by inhibiting sonic hedgehog-stimulated stem cell antigen-1 positive progenitor stem cell expansion.
アルコールは Sca-1 陽性前駆細胞のソニック・ヘッジホッグ刺激性増殖を阻害することで動脈のリモデリングを低下させる

執筆者

Fitzpatrick E, Han X, Liu W, Corcoran E, Burtenshaw D, Morrow D, Helt JC, Cahill PA, Redmond EM.

掲載誌

Alcohol Clin Exp Res. 2017; 41(12):2051-2065. doi: 10.1111/acer.13499.

キーワード	PMID:
アルコール、アテローム性動脈硬化症、幹細胞、前駆細胞、ヘッジホッグ、Sca-1、リモデリング	28921619

要　旨

目的：軽度-中程度のエタノールの消費は、循環器疾患（CVD）の危険予防因子として認識されているが、エタノールの標的となる細胞やその情報伝達機序は良く分かっていない。CVD での大きな問題は、疾患に関連した血管のリモデリング（RMD）で、これによって動脈の狭窄と閉塞、そして心臓発作や脳卒中が引き起こされる。血管平滑筋細胞（vSMC）は、動脈疾患の病理で重要な役割を果たしている。しかし、血管の内膜肥厚や内膜新生に関係している vSMC の由来は解明されていない。血管壁に内在する幹細胞が vSMC に分化し、動脈壁の RMD と修復で活性化されることが示唆されているが、血管内在性幹細胞の機能と再生能に対するエタノールの効果は検討されていない。本研究はこれらの点について、細胞の増殖と分化に関与しているソニック・ヘッジホッグ（SHh）と Sca-1 陽性（$Sca1^+$）外膜前駆細胞（APC）に焦点をあてて検討した。

方法：Sca1-eGFP（高感度緑色蛍光タンパク質）発現マウスを使用し、血管の障害と RMD は頸動脈結紮モデルで行った。エタノール（0.8 g/kg、強制経口）はマウスへ、動脈結紮の 1 週間前から 2 週間後まで投与した。動脈壁は組織形態計測法（histomorphometry）で、組織でのタンパク質発現は免疫組織化学法で解析した。$Sca1^+$-APC は、ラット大動脈から調製し、*in vitro* の実験に用いた。mRNA は RT-PCR 法で測定した。

結果：エタノール投与で、動脈結紮で生じた血管外膜肥厚と内膜新生は低下した。結紮 14 日後の RMD した血管、特に新生内膜で $Sca1^+$細胞の増殖が認められた。エタノール投与で、結紮血管での $Sca1^+$細胞数の増加は抑制され、RMD も低下した。さらに、SHh 標的遺伝子の pathed 1 と Gli2 の免疫組織化学解析結果は、エタノール投与が SHh 情報伝達を抑制し、血管の Gli2 mRNA 発現を低下させることが示した。マウスへの SHh 情報阻害剤シクロパミン（10 mg/kg）の投与は、SHh 標的遺伝子の発現を低下させ、$Sca1^+$細胞数を減少し、頸動脈の RMD を軽減した。$Sca1^+$-APC の *in vitro* のエタノール処置（25 mM）で、SHh 情報と SHh 組換えタンパク質（rSHh、0.5 μg/mL）処置による血管平滑筋細胞への分化が阻害された。

結論：エタノールは、SHh 応答性 $Sca1^+$前駆細胞の筋肉分化と増殖を、単離細胞での *in vitro* の系と結紮に応答した血管 RMD での *in vivo* の系で低下させた。このような血管 $Sca1^+$前駆細胞の調節は、アルコールの心血管保護効果に関与する重要な機序であると考えられる。