

# 高血圧自然発症ラットにおける 骨髄由来血管内皮前駆細胞の老化

和歌山県立医科大学 教育研究開発センター 羽野卓三

血管内皮前駆細胞（EPC）は、骨髄より動員され血中を循環し、組織の損傷部位にとどまり、病的状態にある血管内皮の修復に重要な役割を果たすとされている<sup>1)</sup>。このEPCは、心血管疾患の危険因子が多いほどその数が減少し、また機能が低下すると報告された<sup>2)</sup>。高血圧では血管内皮が障害され、臓器障害を引き起こすと考えられており、その原因の一つとして、EPCの機能に異常、特に細胞老化が関与している可能性あるとの仮説のもとに、高血圧自然発症ラット（SHR/lzm）およびDOCA食塩高血圧ラットを用いて検討<sup>3)</sup>したので、一部を紹介する。

SHR/lzm は生後6週齢および24週齢の雄性SHR/lzmを用い、対照は同週齢のWistar-Kyotoラット（WKY/lzm）とした。DOCA食塩高血圧ラットは6週齢の雄性Wistarラットの左腎を摘出、週1回オリーブ油に懸濁したDOCA（10mg）を皮下に注射し、飲料水として1%食塩水を与え、5週間飼育した。対照として、左腎摘出のみの群、左腎摘出後DOCAを投与した群を用いた。EPCの分離は既報の方法<sup>3)</sup>により、老化細胞の検出はSenescence-associated  $\beta$ -galactosidase染色（SA- $\beta$ -gal染色）により行った（図1）。その細胞数を、DAPIによる核染色で得られた全細胞数で除し、老化細胞の割合（%）を算出した。また、telomerase活性の測定はtelomeric repeat amplification protocol（TRAP）assayにより行った。

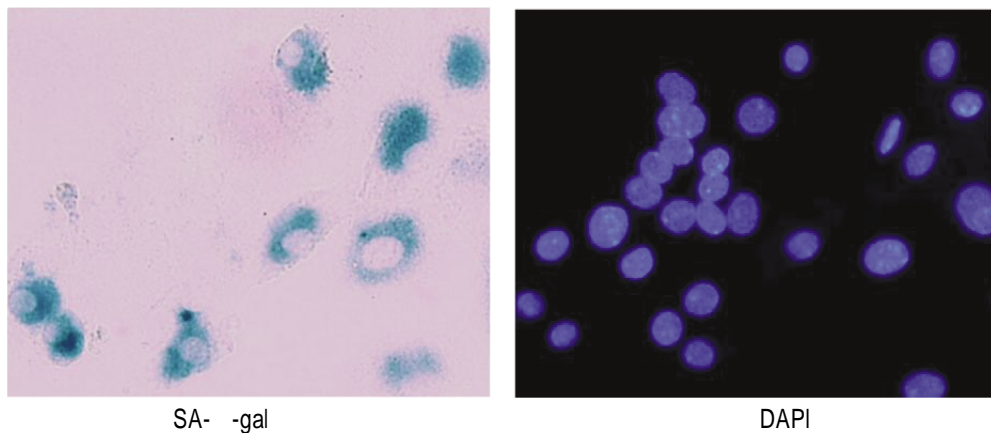


図1 EPC老化

## SHR/lzmによるEPC老化

EPC数は6週齢、24週齢共にSHR/lzm、WKY/lzm間に差を認めなかった。老化EPCの割合は、SHR/lzm、WKY/lzm共に加齢により増加した（ $P < 0.01$ ）。老化EPCの割合を両群間で比較すると、SHR/lzmはWKY/lzmと比較して6週齢で既に老化EPCは増加していた（ $P < 0.01$ ）（図2）。Telomerase活性は、6週齢および24週齢のSHR/lzmにおいてWKY/lzmより低下していた（ $P < 0.05$ ）（図3）。

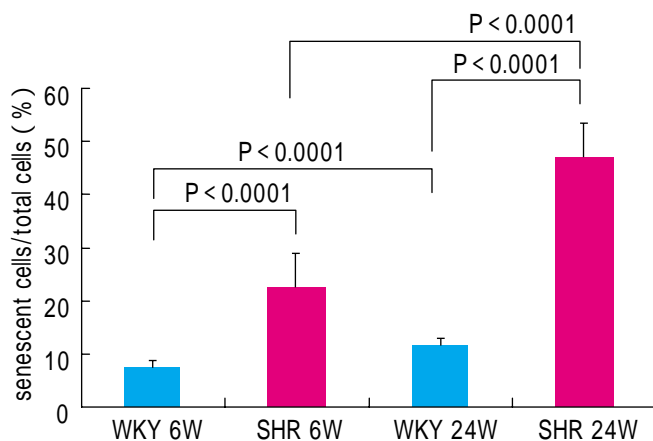


図2 SHR/lzmのEPC老化

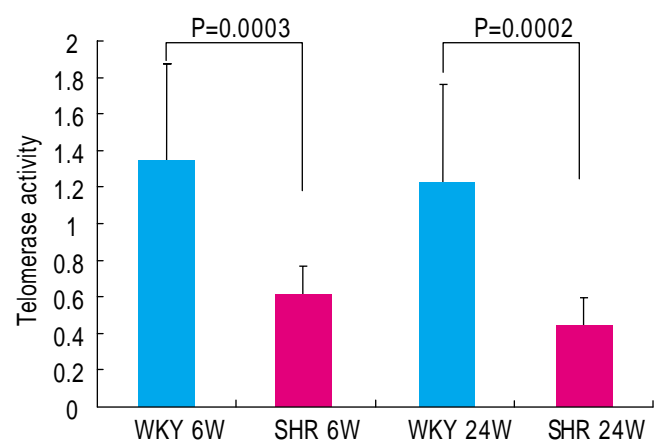


図3 SHR/lzmのTelomerase活性

## DOCA食塩高血圧ラットにおけるEPC老化

EPC数は片腎摘出のみの群と比較して、片腎摘DOCA投与群で増加したが ( $P<0.05$ )、DOCA食塩高血圧ラットでは、片腎摘出のみの群のレベルにとどまった。老化EPCの割合は、DOCA食塩高血圧ラット群で、他の2群と比較し、有意な増加を認めた ( $P<0.01$ )。また、telomerase活性は、DOCA食塩高血圧ラット群において、他の2群と比較して低かった ( $P<0.01$ )。

### まとめ

2種類の高血圧モデルラット (SHR/lzmとDOCA食塩高血圧ラット) のEPCの老化については、対照群と比較し、高血圧モデルラットにおいて亢進しており、また細胞老化の指標としてのtelomerase活性の低下が認められた。これらは高血圧の結果と考えられるが、SHR/lzmでは早期からEPC老化がみられ一部には遺伝的な関与も考えられた。我々の報告<sup>3)</sup>ではEPCの老化は本態性高血圧患者においても同様の成績が得られ、高血圧における臓器障害の悪循環の一環になっていると考えられる (図4)。

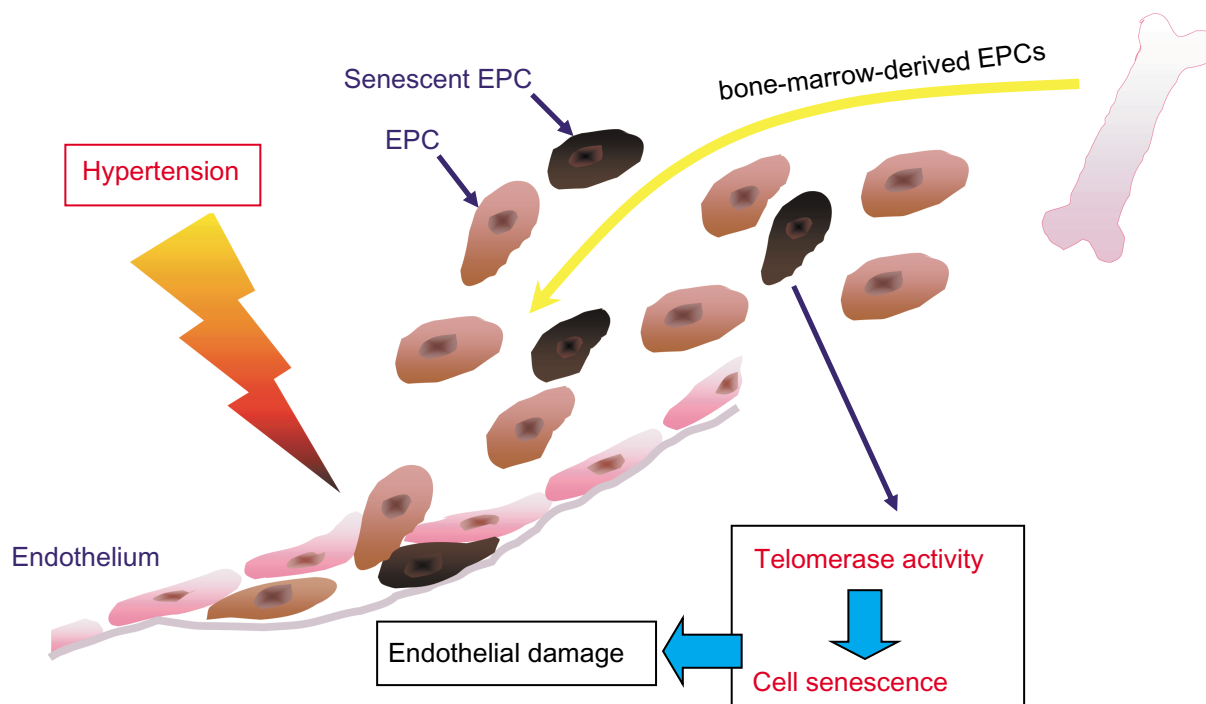


図4 高血圧における内皮障害とEPC老化についての仮説

### 参考文献

- 1) Rosenzweig A : Endothelial progenitor cells. N Engl J Med 348: 581-582, 2003.
- 2) Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A *et. Al.*: Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. Circ Res 89: e1-e7, 2001.
- 3) Imanishi T, Moriwaki C, Hano T, Nishio I: Endothelial progenitor cell senescence is accelerated in both experimental hypertensive rats and patients with essential hypertension. J Hypertens 23:1831-1837, 2005.

## SHR 等疾患モデル共同研究会

### 事務局

〒606-8413 京都市左京区浄土寺下馬場町86番地  
国際健寿ビル1F TEL & FAX : 075-761-2371  
E-mail:dmcra@j.email.ne.jp

### 生産管理部 責任者 土倉 覚

〒433-8114 浜松市葵東3丁目5番1号  
TEL & FAX : 053-414-0626  
E-mail:shrtsuchikura@h5.dion.ne.jp