

研究助成 2023 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

現 所 属	札幌医科大学医学部薬理学講座
氏 名	舘越 勇輝
研究テーマ	動脈硬化リスク暴露に伴う血管内皮幹細胞の動態変化と心血管機能の関連について
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。 （図表、写真等の貼付を含む） 	
<p>心血管疾患は日本における主要な死因の一つであり、特に肥満や 2 型糖尿病に起因する左室駆出率が保たれた心不全（HFpEF）の発症や進展において、血管内皮細胞（VEC）の機能障害が重要な役割を果たしていることが近年の研究で示唆されている。VEC の恒常性を維持する新たなメカニズムとして、CD157 を高発現する血管内皮幹細胞（VESC）が注目されているが、これまで心臓における VESC の局在や機能については十分に検討がなされていない。そこで本研究では、マウス心臓における VESC の特性を明らかにし、その機能的役割を解明することを目的として、免疫組織学的手法およびフローサイトメトリー（FCM）を用いた解析を行った。</p> <p>研究手法として、20 週齢の C57BL/6J マウスから摘出した心臓を用い、凍結切片に対する蛍光免疫染色と、酵素処理による単細胞懸濁液を用いた FCM 解析を実施した。組織学的評価においては、血管内皮細胞マーカーであるイソレクチン-IB4 と VESC マーカーである抗 CD157 抗体を用いて染色を行ったが、初期検討で使用した APC 標識抗体の褪色性を克服するため、ウサギポリクローナル抗体と Alexa Fluor®594 を組み合わせる手法を採用し、詳細かつ信頼性の高い局在評価を実現させた。また、FCM 解析では、CD31 陽性かつ CD45 陰性の分画を VEC と定義し、その中における CD157 陽性細胞の割合を定量化するとともに、蛍光活性化細胞ソーティング（FACS）による細胞の単離を試みた。</p> <p>これらの解析の結果、心臓内において VEC は血管全体に認められたものの、CD157 陽性 VESC の局在には明確な特異性が確認された。具体的には、VESC は主に大動脈基部、冠動脈主幹部、肺動脈といった太い血管に多く観察され、細動脈、毛細血管、冠静脈といった下流の血管には認められなかった。また、FCM 解析により、心臓を構成する全 VEC の約 3% が CD157 陽性 VESC であることが示され、FACS を用いて成熟 VEC と VESC をそれぞれ単離することにも成功した。心臓の血液循環が大動脈から冠動脈主幹部を経て末梢へと流れることを踏まえると、VESC が上流の血管に局在しているという事実は、これらの細胞が血流に沿って下流へと VEC を供給している可能性を強く示唆する。</p> <p>しかしながら、免疫組織化学的な観察において心内膜細胞の一部にも CD157 および CD31 の発現が確認されたことから、FCM 解析で得られた「3%」という数値には心内膜細胞が混入（コンタミネーション）している可能性が否定できない。したがって、今後は NPR3 などの心内膜細胞マーカーを用いた除外フローを確立し、VESC のより正確な定数と特性評価を行う必要がある。また、本研究で単離可能であることが確認された VESC について、今後は <i>in vitro</i> での増殖能評価や、虚血再灌流モデルマウスへの移植実験、さらには遺伝子改変マウスを用いた細胞系譜解析を行うことで、VESC が真に幹細胞としての機能（自己複製能・分化能）を有しているかを実証する予定である。これらの研究を通じて血管内皮恒常性の維持機構および心血管疾患の発症メカニズムを解明し、最終的には VESC を標的とした新規治療法の開発につなげることが期待される。</p>	

研究助成 2023 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

現 所 属	札幌医科大学医学部薬理学講座
氏 名	舘越 勇輝
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入すること。 なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線を引く</u>こと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のabstractは含めないこと。 	
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2025/10/17-18	第 47 回心筋生検研究会学術集会、舘越勇輝、久野篤史ら、血管内皮幹細胞のマウス心臓内分布と単離法の確立：心血管疾患への移植治療に向けた基盤的検討
2	2025/12/13-14	The 9 th JCS Council Forum on Basic CardioVascular Research, Yuki Tatekoshi, Atsushi Kuno et al. Metabolic Reprogramming of Vascular Endothelial Stem Cells as a Novel Therapeutic Target in HFpEF Pathogenesis
3		
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2026/3/20-22	第 90 回日本循環器学会学術集会、Sentaro Hayashi, Yuki Tatekoshi et al. CD157+ Vascular Endothelial Stem Cells Localize to Proximal Trunk of Coronary Arteries in Mouse Heart
2		
3		
4		
5		
6		