

A Comprehensive Introduction to the Pericyte Studies

廣泛性探討血管周圍細胞之相關研究

2012年7月18日

台大醫工所 林頌然副教授/博班黃文彥



摘要

器官/組織纖維化是經由一連串細胞，訊號，及胞外基質所共同調控之複雜病理現象。纖維化或疤痕組織，是指過度的細胞外基質沉積在受傷組織，嚴重的纖維化過程最終會導致器官/組織功能受損，甚至造成器官的缺失，這導致病患治療上的困難及必須忍受長期住院的煎熬。當體內各器官受損時，纖維化幾乎是一個必經的修復過程，但是，纖維化的產生如何導致器官損傷的詳細機制我們仍然不是非常了解。有鑑於目前之研究文獻，我們提出假設認為周細胞(pericyte)可能是纖維化過程中的scar-forming cells (or fibrosis-generating cells)的來源。另一方面，文獻指出週細胞同時也在調控血管系統的正常生理恆定上扮演著重要的作用。所以，我們在本次會議中主要將周細胞近期的相關研究分成兩部分來討論，分別為週細胞在正常(1)生理環境及(2)病理狀態下所扮演的角色。

內容大綱

周細胞 (pericyte) 主要位於血管內皮細胞周圍，其在發育上來源主要跟隨於不同胚層的器官發育，例如：自中胚層發育來的器官中所含的周細胞亦為中胚層而來，而中樞神經系統與胸線中的周細胞即是從外胚層發育而來 (Armulik et al., 2011)。近期研究發現周細胞及血管內皮細胞間的交互作用對於維持血管的生理代謝恆定非常重要，參與其中的重要訊號傳遞路徑包括 SDF-1a/CXC4R, HB-EGF/ErbB, Shh/Ptc, and Ang1/Tie-2 (Hellstrom et al., 1999; Lindahl et al., 1997; Gaengel et al., 2009; Jeansson et al., 2011; Canault et al., 2010; Weskamp et al., 2010)。血腦障壁提供一個很好的例子幫助我們了解周細胞在正常生理下所扮演的角色，此種保護機制包括(1)腦血管內皮細胞的緊密接合(tight junction)，(2)內皮細胞外之連續基底膜結構，(3)腦血管外壁85%都被星狀膠質細胞終板(astrocyte endfeet)所包圍。而研究指出周細胞的缺失會造成腦部血管通透性增加、星狀膠質細胞終板(astrocyte endfeet)的極性改變及神經血管單位(neurovascular unit)中星狀膠質細胞所衍生的基底膜(astrocyte-derived basement membrane)失去功能(Armulik et al., 2010; Daneman et al., 2010)，最終導致血腦障壁之保護機制失衡。

當器官/組織受損時其受損部位會有大量之細胞外基質沉積，最終造成器官/組織的纖維化，嚴重的纖維化過程通常會形成永久性疤痕組織，造成器官功能受損或甚至缺失(organ loss)。然而，有哪些種類之細胞參與纖維化的發生過程目前還不是非常的清楚。若能清楚的了解纖維化過程中scar-forming cells的來源將有助於釐清纖維化所造成的慢性疾病。目前研究結果已知存在組織中之纖維母細胞(tissue-resident fibroblasts)，上皮細胞(epithelial cells)，和來自骨髓的循環細胞(bone marrow-derived circulating cells)各自參與了不同器官纖維化的過程(Powell et al., 2011; Thomas A Wynn & Thirumalai R Ramalingam, 2012)。

目前在肝纖維化的研究中發現，纖維化過程中scar-forming cells的來源是由上皮細胞透過epithelial-mesenchymal transition (EMT)而來 (Scholten et al., 2010)。另一方面，Naozumi Hashimoto的研究團隊利用Tie2-Cre/CAG-CAT-LacZ基因轉殖小鼠發現在bleomycin所引起的肺纖維化過程中，這些scar-forming cells的來源是由內皮細胞透過endothelial-mesenchymal transition (EndMT)而來。這些研究結果指出不同器官纖維化過程中之scar-forming cells可能有不同的來源。有鑑於此，我們提出此假說想釐清由輻射傷害所引起之器官/組織纖維化的過程中，血管內皮細胞和周細胞是否可能是scar-forming cells的主要來源？

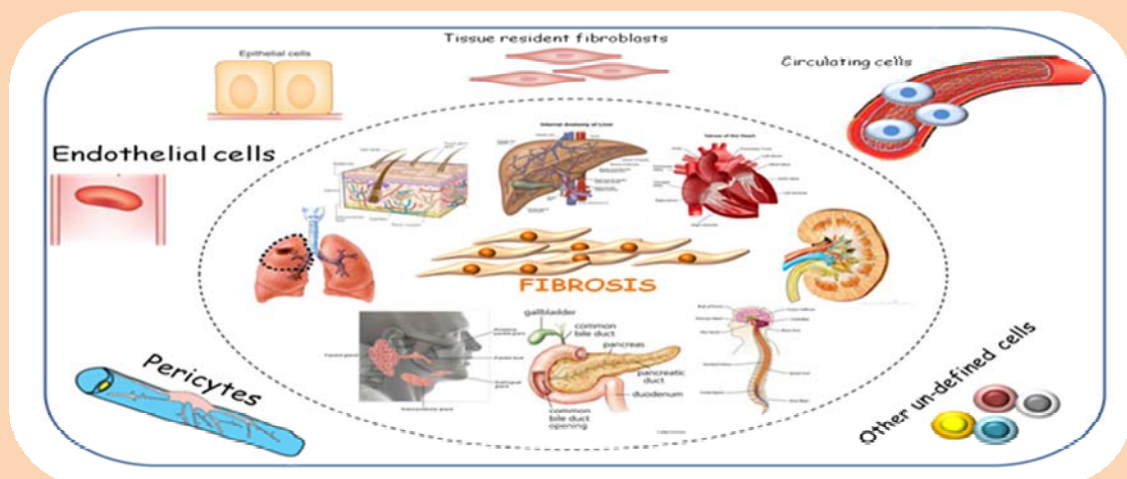


Fig. 1. The origin of scar-forming cells in fibrotic tissue.

林水龍醫師及其研究團隊利用基因轉殖小鼠在第一型膠原蛋白啟動子調控下表現的綠色螢光蛋白，顯示這群coll1 α 1+EGFP+細胞及血管周圍的纖維母細胞是腎臟纖維化過程中scar-forming cells的主要來源(Shuei-Liong Lin et al., 2008)。在後續的研究中，林醫師及其團隊進一步利用FoxD1-Cre transgenic mice，這群FoxD1+細胞同時表現CD73及PDGFR β ，顯示利用這隻基因轉殖鼠能更專一的標定腎臟中的周細胞。研究結果顯示在腎臟纖維化過程中，周細胞的確是scar-forming cells的主要來源(Diffield and Humphreys et al., 2010; Shuei-Liong Lin et al., 2008)。在2011年Science期刊所發表，Göritz & Frisén的團隊首先利用Glast-CreER基因轉殖鼠來專一性標定脊椎中之A型周細胞，結果顯示A型周細胞是脊椎受損時的纖維化過程中，scar-forming cells的主要來源。此團隊更進一步證實當H-ras, N-ras及K-ras突變時會造成A型周細胞喪失其功能，進而導致無法修補受損的脊椎部位。



2012.07.18

曹伯年醫師、林頌然醫師、楊宗霖醫師組成討論小組

總結而論，周細胞研究的困難在於不同的器官各自有其不同的周細胞種類，且目前缺乏較專一性的標誌(marker)來清楚的定義不同類型的周細胞。因此，所有的問題都必須回到最基礎的層面：何謂我們所定義的周細胞？如同Christer Betsholtz所說：“周細胞是一個移動的目標，目前已知的研究文獻中所提出結果多著重於形態和標誌的表現(marker expression)，這些證據顯然是不夠充分的，因此在從事周細胞之相關研究時對於結果應該持保留態度且再三地驗證” (Annika Armulik, Guillem Genové and Christer Betsholtz, 2011)。藉由此次之會議，我們充分地閱讀及討論近期之周細胞相關研究文獻，希望可以解開纖維化的複雜致病過程中未知的問題，以期可減緩或逆轉纖維化的過程，甚至使受損組織再生，這同時也是再生醫學研究最終的目標。



2012年7月18日參與討論人員