

血管再生医学に向けた血管リモデリングの制御機構の解析

高橋淑子

京都大学大学院理学研究科 生物科学専攻

【研究の背景】

生体機能の根幹をなす血管ネットワークの形成過程では、血管リモデリングが重要なステップとして位置づけられる。血管リモデリングは、ガン転移などにも深く関わることから、その仕組みの解明は急務である。血管リモデリングには、血流刺激が必要なことは古くから知られていたが、そのしくみはよくわかっていない。

我々はニワトリ胚の原始血管網である卵黄囊血管を用いて、新規解析系を確立してきた。そして、生体内で進行する血管リモデリングに伴う血管内皮細胞の挙動を、高解像度で可視化することが可能になった。

【目 的】

本研究では、血流刺激が血管内皮細胞に及ぼす影響を解析し、それがいかにして巨視的な血管リモデリングを引き起こすのかについて、そのしくみを分子・細胞生物学的に明らかにすることを目的とした。具体的には、「血流速度(ずり応力)の違いが内皮細胞の移動様式の違いを生み出し、その違いが血管リモデリングという巨視的な形態変化を引き起こす」という仮説をたて、その証明を目指した。

【方 法】

1) ニワトリ血管網内における細胞挙動の観察: ニワトリ初期胚における卵黄囊血管内の内皮細胞挙動マップ作成に向けて、独自に開発した *in vivo* トランスフェクション法を用いて、膜移行型 GFP と核移行型 mCherry とを共発現させ、共焦点顕微鏡を用いて細胞挙動を高解像度ライブイメージング観察した。血流速度に関しても同様に、マイクロビーズを血管に注入し、多地点における微小環境血流速度を定量的に計測した。

2) 流体力学シミュレーションモデルの構築: 血流速度(ずり応力)と細胞挙動の関連性について、共同研究者の國府(京大院理・数学)を中心として、流体力学モデルの作成を試みた。

【結 果】

① 血管内皮細胞が血流に逆らって移動することを見出し、その移動能を定量化した。② このような細胞移動が、血流依存的に起こることを、ニワトリ胚の血流操作法を用いて明らかにした。③ 細胞骨格制御因子をコードする遺伝子操作法を用いて血管内皮細胞の移動を阻害すると、血流があっても血管リモデリングは起こらないことを見出した。④ 血流と血管内皮細胞移動能との相関の定量化を進めた。⑤ 血流によって制御される血管内皮細胞の移動パターンと、血管リモデリングとを結びつける数理モデルの構築を行った。

【考 察】

[血流速度(ずり応力)の違い] → [内皮細胞の移動様式の違い] → [血管リモデリングという巨視的な形態変化] という一連の

流れがほぼ明らかになった。本研究で得られた成果によって、血管内皮細胞によるずり応力の感知機構の解明に道が開けたといえる。また血流-血管内皮細胞挙動-血管の巨視的变化を説明する数理モデル構築は世界初の試みであり、この数理モデルが完成すれば、生体内における血管リモデリングの様子を予測する技術の開発が可能になることが期待される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

血管リモデリングは、ガン転移に深く関わることが知られている。しかし、これらのリモデリングの原理については良くわかっていなかった。本研究の成果は将来的にガン転移抑制技術の開発に貢献することが期待される。

【参考・引用文献】

- 1) Tadokoro, R., Murai, H., Sakai, K., Okui, T., Yokota, Y. and *Takahashi, Y.: Melanosome transfer to keratinocyte in the chicken embryonic skin is mediated by vesicle release associated with Rho-regulated membrane blebbing. *Scientific Reports*, 6: 38277 (2016)
- 2) *Nakanoh, S., Fuse, N., Tadokoro, R., Takahashi, Y. and *Agata, K.: Jak1/Stat3 signaling acts as a positive regulator of pluripotency in chicken pre-gastrula embryos. *Developmental Biology*, Available online (2016)
- 3) Atsuta, Y. and *Takahashi, Y.: Early formation of the Müllerian duct is regulated by sequential actions of BMP/Pax2- and FGF/Lim1 signaling. *Development*, 143 3549-3559 (2016)