

血流マイクロダイナミクスが制御する血管リモデリングのしくみ

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】

成体内に広く張り巡らされている血管網は、血液や栄養の運搬など生命機能の根幹を担う。血管網の成立には、局所的に進む血管リモデリングが重要である。血管リモデリングは、損傷治癒やガンとの関わりも深い。しかしながら血管リモデリングのしくみについては未解明な部分が多く残されている。これらのしくみ解明にあたり、個体発生初期過程における血管形成を対象とした解析は大きな意義をもつ。そこでは無秩序な原始血管網から秩序だった動脈が作られるなど、血管リモデリングの本質がみてとれる。本研究では、特に血流メカノ刺激によって制御される血管リモデリングに注目した研究を行った。

【目 的】

初期胚において、無秩序な原始血管網から動脈が作られる際の血流刺激による制御機構を理解するために、微小環境における血流メカノダイナミクスに血管内皮細胞が反応する過程を、[血流センサー]→[細胞内シグナリング]→[細胞挙動の変化]の素過程に分けて、その分子・細胞メカニズムを解明することを目的とした。これらの解析にあたり、ニワトリ初期胚の卵黄動脈が二次元平面内でリモデリングを起こすという利点を活かした独自の解析法を立ち上げた。

【方 法】

ニワトリ初期胚(孵卵 1.5 日)を卵殻から取り出して ex vivo 培養を行った。マクロコンフォーカル顕微鏡を用いて血管リモデリングの変化をライブイメージング解析した。適宜、対象とする分子の阻害薬を用い、また遺伝子発現の抑制には RNAi 法を導入した。画像処理はニコン画像処理ソフト及び ImageJ を用いた。

【結 果】

初期胚の左右一対ある背側大動脈の片側に高粘度溶液を注入することで、局所的な血流停止を施したところ、卵黄動脈のリモデリングが特異的に阻害された。その際、内皮細胞の剥離が有意に亢進されていた。また、この血流依存的な内皮細胞剥離には RhoA が関与することがわかった。バルク RNAseq 解析をとおして、血流刺激センサーである候補分子を絞り込むことができた。これらの分子による刺激センシングが細胞内にシグナルとして伝わり、RhoA の活性を制御するという経路が見えてきた(投稿準備中)。これらの解析に必要な方法論の一部は、Saito et al. (2022)と Shikaya et al. (2023)に論文として発表している。ミクロレベルにおける血流メカノ刺激からマクロレベルでの血管リモデリングまでをとおして見出されたこれらのしくみをもとに、数理モデルの構築にも取り組んだ(投稿準備中)。

【考 察】

血流によるメカノ刺激の役割については長い間その可能性が示唆されていたが、血管リモデリングを可視化する解析技術が未発達であったために、その制御機構はよくわかっていなかった。本研究はこれらの課題を克服し、原始血管網から明瞭な動脈が作られる際の細胞レベルでの制御機構の一端が明らかになった。血流センサーについては、広く知られている

Piezo の関与は ほとんど無いこと、そして血流メカノ刺激からの新規な血管内皮細胞内シグナルを見出すことができた意義は高いと思われる。今後は数理モデルと組み合わせて、シミュレーション上で血流を様々に変化させたときの血管内皮の動向予測など新しい方法論の開拓が可能になると期待される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

血管リモデリングは個体発生のみならず、臓器再生や循環器疾患（動脈瘤、動脈硬化症、虚血等）、そしてガン転移にも密接に関わっている。本研究によって、血流の局所的な操作による循環機能の回復技術やガン原発巣内の血管形成の阻害技術、そして再生組織への機能的な血液循環の誘導技術の開発など、幅広い再生医学分野に向けた未来型治療法の基盤技術の開発が期待される。

【参考・引用文献】

Shikaya, Y., Inaba, M., Tadokoro, R., Utsunomiya, S., *Takahashi, Y.: Optogenetic control of gut movements reveals peristaltic wave-mediated induction of cloacal contractions and reactivation of impaired gut motility. Front. Physiol., Sec. Developmental Physiology, Volume 14 (2023) <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1175951>

Saito, D., Tadokoro, R., Nagasaka, A., Yoshino, D., Teramoto, T., Mizumoto, K., Funamoto, K., Kidokoro, H., Miyata, T., Tamura, K., *Takahashi, Y.: Stiffness of primordial germ cells is required for their extravasation in avian embryos. iScience (Cell Press) 25(12):105629 (2022) doi.:10.1016/j.isci.2022.105629