

平成 21 年 6 月 16 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19791316

研究課題名（和文） 毛周期における血管リモデリング制御機構の解明

研究課題名（英文） Regulatory mechanisms for vascular remodeling in hair cycle

研究代表者

久保田 義顕（KUBOTA YOSHIAKI）

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：50348687

研究成果の概要：

本研究は毛周期を維持する血管リモデリング現象について、この詳細なメカニズムを解明することが目的として遂行された。LIF 欠損マウスの血管構築を解析したところ、全身で密な血管網が構築されていた。これは本来血管が出来上がった場所において、VEGF 発現が LIF 欠損マウスでは著名に亢進していることに起因していた（Kubota et al. *J. Clin. Invest.* 2008）。また、毛包組織にも多数存在する組織マクロファージが、細胞外マトリックスのリモデリングを介した血管リモデリングに寄与することも解明した（Kubota et al. *J. Exp. Med.* 2009）。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・形成外科学

キーワード：毛周期、血管新生、血管リモデリング、LIF、マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

壮年性脱毛や円形脱毛症など多くのヒト脱毛性疾患の病態、およびそれに対して行われている治療の実際の効果などをもとに、経験的にはあるが、毛包の基本構成である表皮

細胞、真皮系細胞のほか、血管、血球、神経など、様々な系列の細胞が関与するとされている。それら細胞間を繋ぐ分子機序として考えられている EGF, IGF-1, VEGF などの分泌性タンパクが、一連の分泌性タンパク群のシステムが生理的条件下においてどのよう

なトリガーで、またどのようなメカニズムで発動するかについては殆ど知られていない。

2. 研究の目的

毛周期における血管リモデリング制御機構を解明することで、毛包という器官全体を視野に入れた、包括的な毛周期制御機構の根本的なメカニズムに迫ることができると考えている。また、壮年期脱毛症治療に向けた研究を効率よく進める上でも、寄与するものは非常に大きいと思われる。

3. 研究の方法

遺伝子改変マウスの網膜および頬髭の毛包を用いる。頬髭の毛包は、毛周期や構造などの面で、マウスにおいて最も人の頭髮に類似した毛包であるため、壮年期脱毛の治療を念頭に置いた本研究に適していると言える。また、あらゆる面でマウス体毛より毛包の解析の材料として優れている。

4. 研究成果

本研究においてわれわれは、血管内皮細胞に白血球抑制因子 (LIF) が特異的に発現し、その受容体の発現は様々な組織において VEGF を産生する周囲細胞に特異的であることを見出した。LIF 欠損マウスの血管構築を解析したところ、野生型マウスに比べ密な全身で血管網が構築されていた。これは本来血管が出来上がった場所においては、供給される酸素により急激に抑制されるはずの VEGF 発現が LIF 欠損マウスでは著明に亢進していることに起因していた(図1)。

in vitro の解析で LIF は、低酸素培養下の細胞の VEGF 発現を抑制した。これらの結果より、血管内皮細胞は周囲組織の VEGF 発現に LIF を介して負のフィードバックをかけることで血管密度を制御していることが証明された(Kubota et al. *J. Clin. Invest.* 2008)。また、毛包組織にも多数存在する組織マクロファージが、細胞外マトリックスのリモデリングを介した血管リモデリングに寄与することも解明した(図2) (Kubota et al. *J. Exp. Med.* 2009)。

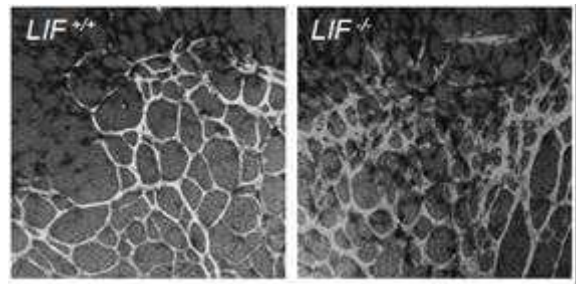


図1. LIF 欠損マウスの網膜血管

LIF 分子が欠損すると、神経系細胞内で VEGF の異所発現(黒)がおこり、その結果として血管パターン(白)が乱れる。野生型マウス(左)、LIF 欠損マウス(右)。

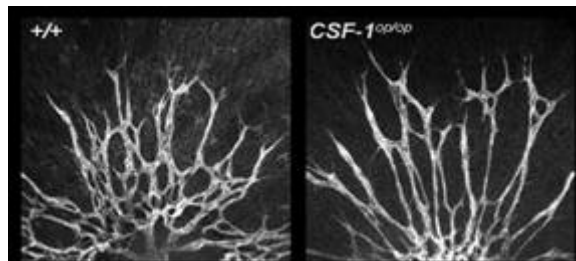


図2. マクロファージ欠損マウスの網膜血管
野生型マウス(左)に比べて CSF-1^{op/op} マウス(右)は血管網が疎である

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計7件)

Kubota Y and Suda T. Feedback mechanism between blood vessels and astrocytes in retinal vascular development. *Trends Cardiovasc. Med.* 2009 in press.

Kubota Y, Takubo K, Shimizu T, Ohno H, Kishi K, Shibuya M, Saya H and Suda T*. M-CSF inhibition selectively targets pathological angiogenesis and lymphangiogenesis. *J. Exp. Med.* 206:1089-1102, 2009.

Kubota Y, Hirashima M, Kishi K, Stewart CL and Suda T*. Leukemia inhibitory factor regulates microvessel density by modulating oxygen-dependent VEGF expression in mice. *J. Clin. Invest.* 118(7):2393-2403, 2008.

Kubota Y, Takubo K and Suda T*. Bone marrow long label-retaining cells reside in the sinusoidal hypoxic niche. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 366: 335-339, 2008.

Nagoshi N, Shibata S, Kubota Y, Nakamura M, Nagai Y, Satoh E, Morikawa S, Okada Y, Mabuchi Y, Katoh H, Okada S, Fukuda K, Suda T, Matsuzaki Y, Toyama Y, Okano H. Ontogeny and Multipotency of Neural Crest-Derived Stem Cells in Bone Marrow, Dorsal Root Ganglia and Whisker Pad of Adult Rodents. *Cell Stem Cell* 2: 392-403, 2008.

Kaname T, Yanagi K, Chinen Y, Makita Y, Okamoto N, Maehara H, Owan I, Kanaya F, Kubota Y, Oike Y, Yamamoto T, Kurosawa K, Fukushima Y, Bohring A, Opitz JM, Yoshiura K, Niikawa N, Naritomi K. Mutations in CD96, a member of the immunoglobulin superfamily, cause a form of the C (Opitz Trigonoccephaly) syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 81: 835-841. 2007.

Morita K, Miyamoto T, Fujita N, Kubota Y, Ito K, Takubo K, Miyamoto K, Ninomiya K, Suzuki T, Iwasaki R, Yagi M, Takaishi H, Toyama Y, Suda T. Reactive oxygen species induce chondrocyte hypertrophy in endochondral ossification. *J. Exp. Med.*

204: 1613-1623, 2007.

[学会発表](計13件)

Kubota Y and Suda T. M-CSF Inhibition Selectively Targets Tumor Angiogenesis and Lymphangiogenesis. 50th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting. 6-9 December, 2008, San Francisco.

久保田義顕、須田年生：M-CSF 阻害は腫瘍選択的に血管・リンパ管新生を阻害し遠隔転移を抑制する。第6回血液血管オルビス（東京2008年8月9日）(Young Investigator Award 最優秀賞受賞)。

久保田義顕：血管新生部位に動員される骨髄由来細胞の役割 慶應臨床血管フォーラム（東京2008年5月31日）(招待講演)

Kubota Y and Suda T Po marks angioblasts in Notch-dependent retinal vascular development. 8th ESH Euroconference on Angiogenesis. 9-12 May, 2008, Paris, France (oral presentation).

Kubota Y and Suda T. Leukemia inhibitory factor regulates microvessel density by modulating oxygen-dependent VEGF expression. The U.S.-Japan Cooperative Cancer Research Program Workshop. 19-21 March, 2008, Kyoto Heian Kaikan, Kyoto.

久保田義顕、須田年生 血管新生部位に動員される骨髄由来細胞の役割。BMB2007（第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会）ワークショップ「血管・リンパ管発生の新展開」(横浜2007年12月14日)(招待講演)

Kubota Y and Suda T LIF regulates endothelial tip cell activity in an oxygen-independent manner. 21st Century Center of Excellence (COE) Program「幹細胞医学と免疫学の基礎・臨床一体型拠点」International symposium 2007 Basic Study and Clinical Application of the Human Stem Cell Biology and Immunology. 29 November, 2007

Kubota Y and Suda T Leukemia inhibitory factor negatively regulates VEGF expression in an

oxygen-independent manner. The First Pacific Symposium on Angiogenesis and Lymphangiogenesis 12-15 Nov, 2007, Jeju Republic of Korea.

久保田義顕、須田年生 血管新生部位に動員される骨髄由来細胞の役割 第3回 Summer Vascular Conference(SVC) (東京 2007年9月8日) (招待講演)

久保田義顕、須田年生 骨髄由来細胞の血管新生における生理的役割 第28回炎症再生医学会 (東京 2007年8月2日)

久保田義顕、須田年生 Critical role of bone marrow-derived perivascular cell in vascular stability. 5th Aso International Meeting (AIM) (熊本 2007年5月18-19日)

久保田義顕、須田年生 Leukemia inhibitory factor plays a key role in endothelial feedback mechanism against hypoxia induced pro-angiogenic pathway. 5th Aso International Meeting (AIM) (熊本 2007年5月18-19日)

Kubota Y and Suda T Endothelial Tip Cell Activity Is Negatively Regulated by Leukemia Inhibitory Factor in an Oxygen-Independent Manner. 7th ESH Euroconference on Angiogenesis. 11-14 May 2007, Albufeira, Portugal

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕
特記すべき事項なし

(1)研究代表者
久保田 義顕 (KUBOTA YOSHIAKI)
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号：50348687

(2)研究分担者

(3)連携研究者