

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：17601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20743

研究課題名（和文）2つの細胞極性の制御から明らかにする血流を介した新しい血管新生機構

研究課題名（英文）Integration mechanism of the two cell polarities of endothelial cells in angiogenesis

研究代表者

花田 保之（HANADA, Yasuyuki）

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号：80964965

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000 円

研究成果の概要（和文）：血管新生は、既存の血管から新しい血管が出芽し、伸長して新たな血管網が形成される現象である。この現象においては、内皮細胞の移動により新生血管が伸長すると並行して、血管内腔が形成される。このとき、内皮細胞の前後軸方向および頂底軸方向の細胞極性が出現し、現象が進行するが、これら2つの極性形成がどのように統合されているかは、明らかになっていない。

本研究では、内皮細胞における2種類の細胞極性のマーカーとなる分子種を複数同定した。また、血管周囲細胞であるペリサイトが、これらの細胞極性動態に変化を与え、血管新生における血管の伸長を促進することが明らかにしてきた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血管新生は、新しい血管を増生する現象であり、生体組織の発生で不可欠であることはもちろん、腫瘍や炎症といった病態にも深く関与する。本研究は、血管新生で不可欠な、血管の伸びと内腔の形成という2つの現象がどのように連関して起こるかを明らかにすることを目指すものである。この問題は、2種類の細胞極性が一つの現象の中でどのように制御されるかを知るうえで、血管生物学だけでなく発生生物学において一般性の高いもので、生物学一般においても学術的重要性は高い。また、血管増生の制御機構の解明は、医工学の観点からも重要な基盤となると想定される。

研究成果の概要（英文）：Angiogenesis is the process where new vessels sprout and elongate from the pre-existing ones to newly construct a vessel network. In this phenomenon, endothelial cells (ECs) migrate to elongate the angiogenic branches, while the new lumens are formed almost simultaneously. In these two types of morphogenetic processes, two types of cell polarities, antero-posterior and apico-basal polarities, respectively, are emerged in ECs. But the integration mechanism of these polarities in angiogenesis has not been clarified.

In this research, some molecular markers of the cell polarities were identified, and it has been shown that pericytes promote angiogenic branch elongation via modifying the dynamics of the polarities in ECs.

研究分野：血管生物学

キーワード：血管新生 細胞極性 細胞運動 イメージング

1. 研究開始当初の背景

血管新生は、既存の血管から新しい血管が出芽し、伸長して新たな血管網が形成される現象である。この現象は、組織の形成に不可欠だけでなく、腫瘍や炎症反応といった病態にも深く関わることが知られている。血管新生においては、内皮細胞の移動により新生血管が伸長すると並行して、血管内腔が形成される。このとき、内皮細胞の前後軸方向（内皮細胞が新生血管を伸長するために移動をする際に見せる細胞極性）および頂底軸方向の細胞極性（内皮細胞が内腔を形成する際に見せる細胞極性）が出現し、現象が進行するが、これら2つの極性形成がどのように統合されているかは、明らかになっていない。

本研究代表者は、新生血管に異所的な血流圧負荷がかかると、血管壁が伸展し、内皮細胞の移動が障害され、これにともなう新生血管の伸長も障害されることを発見した。そのメカニズムとして、内皮細胞に存在する膜伸展センサー分子が、血管壁伸展を感知し、細胞の前後軸形成に影響を与えていることも明らかにした。

新生血管には、内腔形成に伴い、血流が流れ込んで内腔圧が付加される。したがって、内腔形成後に、上記のメカニズムによって内皮細胞の移動が障害され、新生血管の伸長も抑制される可能性が考えられたが、生理的な血液流入・内腔圧負荷によるこれらの現象の意義は不明であった。さらに、生理的な内腔圧付加の影響を何らかのメカニズムで調節することによって、内皮細胞の2つの細胞極性の統合制御が行われ、血管新生における内腔形成と血管伸長が統合され、適切な血管形成が行われている可能性が考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、まず、新生血管における内腔形成が、新生血管を構成する内皮細胞の移動および新生血管の伸長に影響を及ぼすかを調べ、それが生体内でどのような調節を受けるかを明らかにすることを目的とした。さらに、内皮細胞の移動と、内腔の形成には、それぞれ、細胞の前後軸極性の形成および頂底軸極性の形成が必要であり、血流にともなう内腔圧負荷が、2つの細胞極性の形成を統合している可能性が考えられた。本研究では、これらの細胞極性が、どのような時空間的秩序をもって進行し、どのような機序で統合されているかを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

研究代表者は、すでに独自の微小流体デバイスを用いて、血管新生を再現する実験系を構築している。この実験系を用いて、血管新生における内腔の形成および内皮細胞の移動を詳細に観察し、2つの現象の時空間的な秩序を明らかにする。さらに、内腔形成に関与する分子や力学的な内腔圧負荷によって、内腔の形成に摂動を与え、この摂動が内皮細胞の移動がどのような変化をもたらすかを明らかにする。これにより、2つの現象の関係性の因果関係を明らかにする。

内皮細胞の2つの細胞極性（前後軸極性と頂底軸極性）のダイナミクスを明らかにするため、これらの極性のマーカーになる分子を探索する。明らかになったマーカー分子のダイナミクスをタイムラプス観察し、2つの極性の関係性を明らかにする。

4. 研究成果

微小流体デバイスを用いて再現した血管新生を、タイムラプス観察する実験系を構築した。これにより、長時間にわたって新生血管における内皮細胞の移動と内腔・血管形態の変化を観察することができるようになった。取得したタイムラプス画像の解析から、内腔形成後に、その近傍の内皮細胞の移動が減速し、血管伸長も一時的に減速あるいは停止することがわかってきた。さらに、その後、血管伸長は再開する。すなわち、血管伸長と内腔の形成が交互に行われていることが明らかになってきた。

一方で、血管新生における血管伸長を促進する新たな因子として、血管周皮細胞に着目した。既に、新生仔マウスにおいて血管周皮細胞を除去すると、新生血管が形態的に太くなり、その伸長が遅延することが知られている。血管周皮細胞を、微小流体デバイス内で共培養する方法を新たに構築した。この共培養では、血管伸長が促進され、血管形態が細くなり、新生仔マウスにおける血管周皮細胞除去の効果を再現するものであった。血管周皮細胞を共培養して再現した血管新生をタイムラプス観察すると、非共培養時と異なり、内腔の過度な拡張が回避され、血管が細く保たれるのと共に、内皮細胞の減速が殆ど見られなくなった。これによって血管形態が細く保たれるのと同時に、新生血管の伸長促進が起きていることがわかった。以上のことから、内皮細胞の移動と内腔の形成は、交互にそれらが行われることによって制御されており、血管周囲細

胞がこの機序に影響を与えることで、血管伸長を促進している可能性が示唆された。

内皮細胞の移動と内腔の形成には、それぞれ内皮細胞の前後軸極性および頂底軸極性の形成が関わる。これらの細胞極性に伴い細胞内極性が変化する分子を新たに見出した。今後は、これらの分子の血管新生における動態を詳細に明らかにすることにより、血管伸長および内腔の形成がどのように統合され、血管周囲細胞が、その統合機序にどのような変化を与えることで、血管新生の促進に寄与しているかを明らかにする。2種類の細胞極性形成が統合され、一つの組織構築現象を実現する機序の解明は、血管生物学だけでなく、発生生物学・生体工学といった更に一般的・応用的な観点からも重要な示唆を与えるものと期待される。

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件／うち国際学会 2件）

1．発表者名 花田保之
2．発表標題 Biomechanical mechanism for enhancing angiogenic vessel elongation by pericyte
3．学会等名 第5回Asia-Australia Vascular Biology Meeting（招待講演）（国際学会）
4．発表年 2023年

1．発表者名 花田保之
2．発表標題 ペリサイトの役割から見た 血管新生における力学的な環境構築
3．学会等名 第134回日本循環器学会九州地方会 循環器若手基礎研究セッション
4．発表年 2023年

1．発表者名 花田保之、植村明嘉、有馬勇一郎、加藤勝洋、白木幸彦、尾関有香、辻田賢一、室原豊明、西山功一
2．発表標題 ペリサイトを介した血管基底膜形成促進による 力学的な血管新生機構
3．学会等名 日本血管生物医学会
4．発表年 2022年

1．発表者名 春田望智、花田保之、尾関有香、宮崎紬、市川朝永、徐宇卿、有馬勇一郎、植村明嘉、白木幸彦、西山功一
2．発表標題 ペリサイトによる血管周囲基質の力学的性質変化を介した血管新生促進機構
3．学会等名 日本生化学会
4．発表年 2022年

1．発表者名 花田保之、Semanti Halder、白木幸彦、植村明嘉、有馬勇一郎、室原豊明、西山功一
2．発表標題 Biomechanical mechanisms integrating vessel elongation with lumenization during angiogenesis
3．学会等名 International Vascular Biology Meeting 2024（国際学会）
4．発表年 2024年

〔図書〕 計1件

1．著者名 伊東 史子、福原 茂朋	4．発行年 2022年
2．出版社 化学同人	5．総ページ数 244
3．書名 血管・リンパ管の機能制御と疾患メカニズム	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------