

プレスリリース



日本医科大学
NIPPON MEDICAL SCHOOL



宮崎大学
University of Miyazaki

報道関係各位

2022年5月9日

日本医科大学

宮崎大学

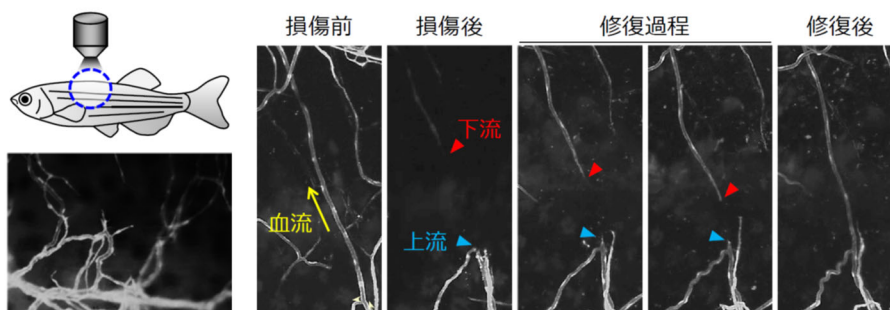
血流による新たな血管新生メカニズムを発見！ —創傷治癒過程で新たな血管は下流側からつくられる—

【研究の概要】

日本医科大学先端医学研究所病態解析学部門の弓削進弥助教、福原茂朋大学院教授、宮崎大学医学部機能制御学講座血管動態生化学の西山功一教授を中心とした研究グループは、血流により生じる圧力（内腔圧*1）が創傷治癒（*2）において血管をつくり直す現象を調節する、血管新生の新たなメカニズムを発見しました。

我々のからだの組織が損傷を受けると、もともとあった血管から新しい血管が伸びることで血管網はつくり直され、損傷した組織が修復されます。この新しい血管がつくられることを血管新生といいます。これまで血管新生における血管の伸長は、低酸素組織（*3）が産生する血管新生因子によって一様に起こると考えられてきました。今回、研究グループは、ゼブラフィッシュをモデル動物として用いた蛍光イメージングにより、創傷治癒における血管新生を生きのまま観察し、「創傷の際の血管新生では、血流の下流側で損傷を受けた血管のみから新しい血管が伸長し、上流側では心臓のポンプ機能が生み出

図1 創傷治癒における血管新生の蛍光ライブイメージング



創傷治癒における血管新生では、血流に対して下流側の損傷血管（赤矢頭）は伸長するが、血流に起因する内腔圧により上流側の損傷血管（青矢頭）は伸長しない

す内腔圧により血管が伸長しない」という、生きたままの現象を直接観察するライブイメージングでしか知りえない事実を発見しました（図1）。また、独自に開発した微小流体デバイスを用いて血管新生を体の外で再現する試験管内モデルとゼブラフィッシュを用いた蛍光ライブイメージング解析とをうまく組み合わせることで、血流によって血管新生が抑制されるメカニズムを明らかにしました。すなわち、血流によって生じる内腔圧は、上流側の損傷血管を拡張し、それにより内皮細胞が引っ張られること（伸展）で血管の伸長を抑えているメカニズムを突き止めました。さらに、TOCAファミリーに属するBARタンパク質（*4）が、その内皮細胞にかかる伸展刺激を感知し（メカノセンサー）、創傷治癒における血管新生を厳密に制御していることを発見しました。本研究成果は、創傷治癒過程の血管新生における血流に伴う内腔圧の新たな役割とその制御メカニズムを明らかにしたものであり、糖尿病や老化など、創傷治癒の遅延が関連する疾患に加えて、心筋梗塞などの虚血性疾患、そしてがんなど、血管新生が深く関わる疾患において、血管新生を標的とする新たな診断・治療法開発に貢献するものと期待されます。

本研究成果は、英国科学誌「Nature Communications」に、2022年5月12日（木）18時（日本時間）にオンライン版で発表されました。

本研究は、主に日本医療研究開発機構（AMED）の革新的先端研究開発支援事業（PRIME）「メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器及び医療技術の創出」研究開発領域における研究開発課題「血管新生におけるメカノトランスダクション機構の解明」（研究開発代表者：福原茂朋）、科学技術振興機構（JST）の戦略的創造研究推進事業（CREST）「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」研究開発領域における研究開発課題「からだの外でかたちを育てる」（研究開発代表者：三浦岳）、文部科学省科学研究費助成事業の支援を受けて実施されました。

【研究の背景】

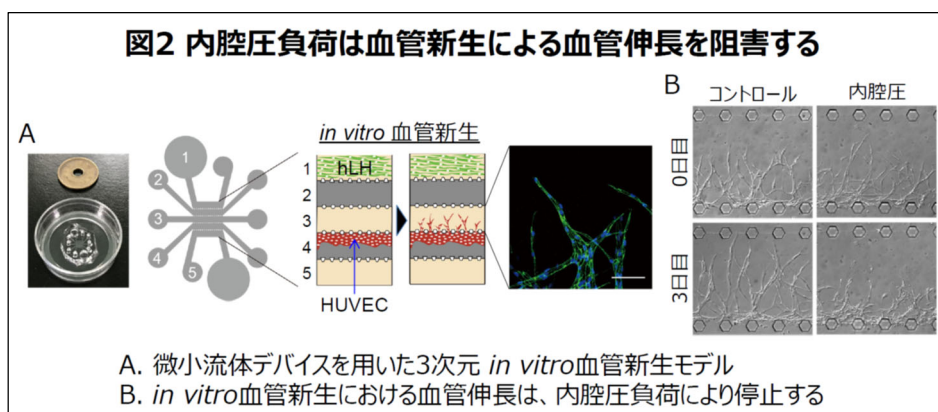
血管新生とは、もともとある血管から血管が出芽・伸長し、新たな血管網をつくる生体現象であり、私たちの体の維持に重要な役割を担っています。例えば、組織が損傷を受けると、創傷治癒により損傷された組織は修復します。そのためには、血管新生による新たな血管網の形成が必須です。糖尿病などの代謝性疾患、心血管疾患、感染症、などでは、創傷治癒がうまく働かないことにより、疾患の病態が悪化することが知られています。これら疾患の治療法開発には、いかに創傷治癒が起こっているのかを十分理解することが極めて重要ですが、創傷治癒における血管新生の制御メカニズムについては不明な点が多く残されていました。血管新生の制御には、VEGF（血管内皮細胞増殖因子）に代表される血管新生因子による化学的刺激に加え、特に、血流によってもたらされる

力学的刺激(メカニカルストレス)の内皮細胞への作用が関与すると考えられています。しかし、創傷治癒過程の血管新生におけるメカニカルストレスの重要性は解明されていませんでした。

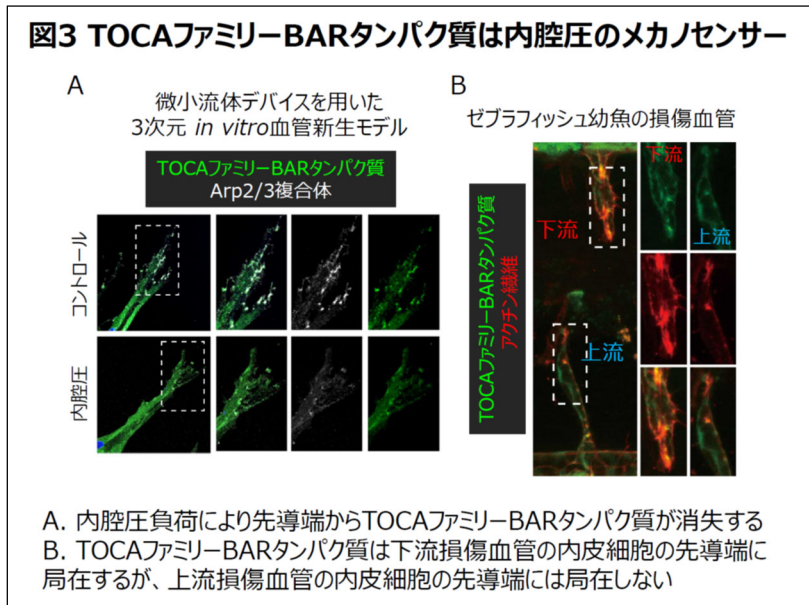
【研究成果の概要】

研究グループは、創傷治癒における血管新生の制御メカニズムを明らかにするため、血管を蛍光タンパク質の光で可視化するゼブラフィッシュ成魚の皮膚に損傷を加え、創傷治癒における血管新生過程を生きたまま観察しました。すると、損傷された血管から新たな血管が伸長し、損傷された血管が修復される現象を見ることができました。興味深いことに、損傷した血管は一様に伸長するのではなく、血流に対して下流側の損傷血管は活発に伸長し血管が修復されたのに対し、上流側の損傷からは血管がほとんど伸長しませんでした(図1)。

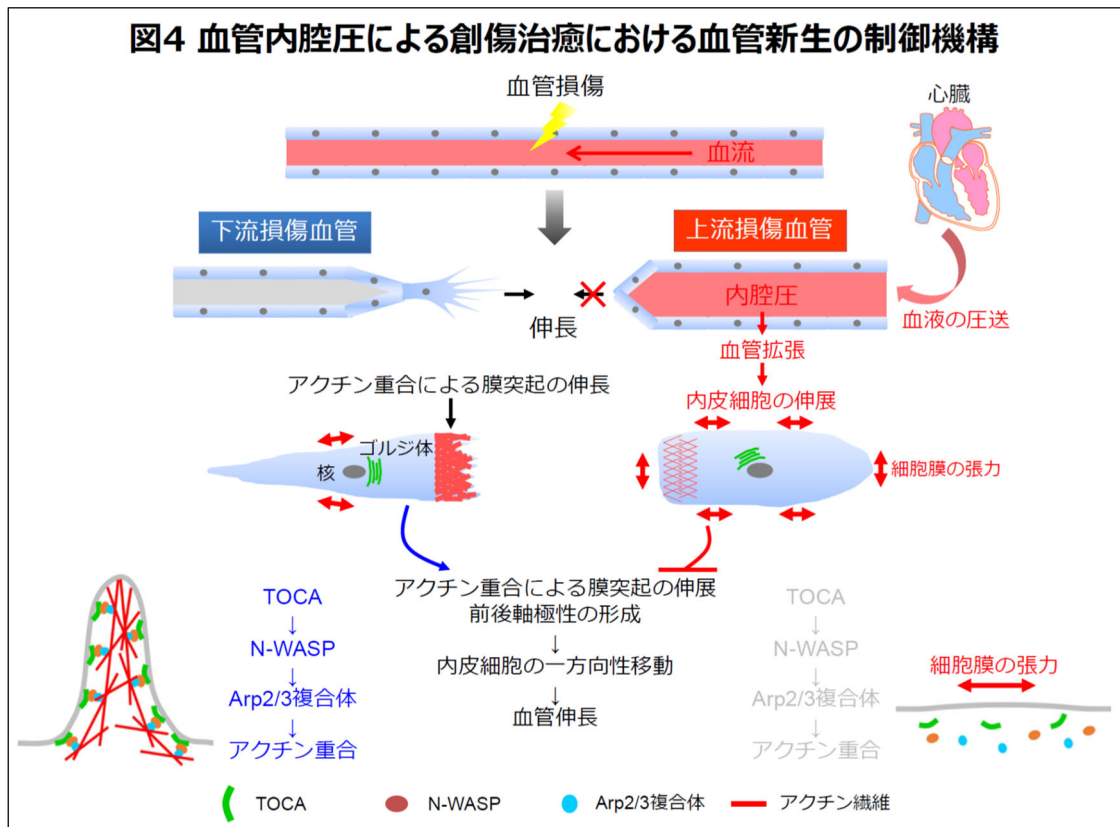
なぜ上流と下流の損傷血管の伸長の仕方に違いがあるのかを探るため、微小流体デバイスを用いて体の外で血管新生を再現する試験内モデルを独自に開発し、ゼブラフィッシュを用いた蛍光ライブイメージングと併せて解析を進めました(図2)。その結果、血流に対して上流側の損傷血管には、血管が損傷後も血流が流れ込み、心臓のポンプ機能が生み出す内腔圧がかかっており、この内腔圧が血管を拡張し内皮細胞が伸展されることで、血管の伸長が阻害されているメカニズムが示されました。血管新生において、血管内皮細胞は前後軸極性(*5)を形成し、その前側ではアクチン重合による先導突起を形成することで遊走し、血管を伸長させています。研究グループは、上流側の損傷血管の内皮細胞は伸展を受けることで、細胞前側におけるアクチン重合が抑制され、前後軸極性が消失することで、細胞遊走・血管伸長が阻害されるしくみを見出しました。



さらに、内皮細胞への伸展刺激がアクチン重合を阻害する分子メカニズムについて解析を進め、TOCAファミリーに属するBARタンパク質の関与を突き止めました(図3)。下流側の損傷血管では、TOCAファミリーBARタンパク質が内皮細胞の前側先端の細



胞膜に結合し、アクチン調節因子である N-WASP・Arp2/3 複合体 (*6) を動員することで、アクチン重合を誘導し、細胞遊走を促進していることを見出しました。一方、上流側の損傷血管の内皮細胞では、伸展刺激により上昇した細胞膜の張力が、TOCAファミリーBARタンパク質の前側先端への結合を抑制するため、アクチン重合が起こらず、細胞遊走が阻害されていることを発見しました。以上の結果から、TOCAファミリーBARタンパク質は、血管新生における内皮細胞遊走を司る重要なアクチン調節タンパ



ク質であるとともに、内腔圧による血管内皮細胞への伸展刺激を感知するメカノセンサーとしても機能し、創傷治癒における血管新生を制御していることが明らかになりました（図4）。

【本研究成果の意義・今後の展開】

今回の研究において、研究グループは、「創傷治癒における血管新生では、血流に対して下流側の損傷血管は伸長するのに対し、上流側の損傷血管はほとんど伸長しない」という、ライブイメージングでしか知り得ない現象を発見し、創傷治癒過程の血管新生における、内腔圧の新たな役割とその制御メカニズムを明らかにしました。糖尿病などによって創傷治癒がうまく働かないと、難治性潰瘍などの組織障害に発展し、重症化すると下肢の切断が必要になるなど、生命維持の危険やその後の生活の質の低下を余儀なくされます。今後、内腔圧により血管新生を制御するしくみの生理的な意義を明らかにすることができれば、創傷治癒の遅延がかかわる疾患の新たな治療法の開発につながることを期待されます。また、心筋梗塞・狭心症、閉塞性下肢動脈硬化症などの虚血性疾患の治療には、機能的な血管の再生が重要です。そのため、本研究成果は、効果的な血管再生療法の開発を通して、様々な病態の治療に貢献する可能性を秘めています。

本発見は、がんの病態とも関連する可能性があります。がん組織には、血管新生によって、無秩序で未熟な血管が異常に増殖し、がん病態の進行や治療のしにくさ（治療抵抗性）に関わっています。さらに、がん内の血管は、脆弱で透過性が亢進し、それによりがん自体の組織圧が高くなっていることが知られています。このような環境下では、血管は内腔圧による拡張が抑えられ、内皮細胞にかかる伸展刺激は減弱していると考えられます。つまり、内腔圧による内皮細胞の伸展刺激の減弱は、血管新生によりがん内の異常血管が増殖している一つの原因である可能性が考えられます。したがって、がん内の血管の内腔圧や組織圧を制御し、がん内血管を正常化することができれば、化学療法や免疫療法の治療効果を増強する有効な手段になると期待されます。

【補足説明】

*1 内腔圧

心臓のポンプ機能により、血液が血管に送り込まれることにより内腔に生じる圧力。

*2 創傷治癒

損傷した生体組織が修復するプロセス。止血期、炎症期、増殖期、成熟期の4つのプロセスが一部重複しながら進行することにより、損傷組織が修復する。血管新生は、主に増殖期に誘導され新生血管を形成し、成熟期にそれら血管はリモデリングする。

*3 低酸素組織

血管は血液を運搬することで全身の細胞への酸素の供給を担っている。組織傷害により血管が損傷を受けると、損傷組織に血液が十分に届けられずに酸素が不足した状態となる。このような組織を低酸素組織という。

*4 BAR タンパク質・TOCA ファミリーBAR タンパク質

BAR タンパク質は、Bin-Amphiphysin-Rvs (BAR) ドメインを有するタンパク質。BAR ドメインは、湾曲した立体構造を有する脂質結合ドメインであり、多量体を形成して膜を変形する性質を持つ。BAR タンパク質は、BAR ドメインを介して細胞膜に結合し、SH3 ドメインなどの他の領域を介して種々のタンパク質を動員することで、エンドサイトーシスやアクチン細胞骨格を制御する。

TOCA ファミリーBAR タンパク質は、TOCA1、CIP4、FBP17 の3つのメンバーから構成される BAR タンパク質のサブファミリーである。BAR ドメインの1種である F-BAR ドメイン、SH3 ドメイン、Cdc42 結合ドメインを有する。SH3 ドメインを介して N-WASP・Arp2/3 複合体を動員し、先端端におけるアクチン重合を誘導することで、細胞遊走を制御する。また、細胞膜張力センサーとして機能することが報告されており、膜張力の上昇により細胞膜から解離する。

*5 前後軸極性

細胞が一方向に遊走する際に、進行方向に対して前後に形成される細胞極性。

*6 N-WASP・Arp2/3 複合体

N-WASP は、Wiskott-Aldrich syndrome の原因遺伝子がコードする WASP と相同性を有するアクチン核形成促進タンパク質。Rho ファミリー低分子量タンパク質である Cdc42 や TOCA ファミリーBAR タンパク質と結合することにより活性化し、Arp2/3 複合体によるアクチン重合を促進する。

【原論文情報】

論文タイトル

Mechanical loading of intraluminal pressure mediates wound angiogenesis by regulating the TOCA family of F-BAR proteins

著者名

Shinya Yuge^{1,#}, Koichi Nishiyama^{2,3,#,*}, Yuichiro Arima^{2,4}, Yasuyuki Hanada^{2,5},
Eri Oguri-Nakamura¹, Sanshiro Hanada², Tomohiro Ishii¹, Yuki Wakayama⁶, Urara Hasegawa⁷,
Kazuya Tsujita^{8,9}, Ryuji Yokokawa¹⁰, Takashi Miura¹¹, Toshiki Itoh^{8,9}, Kenichi Tsujita⁴,
Naoki Mochizuki⁶, Shigetomo Fukuhara^{1,*}
(#共同第一著者、*共同責任著者)

所属

¹Department of Molecular Pathophysiology, Institute for Advanced Medical Sciences, Nippon Medical School.

²International Research Center for Medical Sciences, Kumamoto University.

³Laboratory of Vascular and Cellular Dynamics, Department of Medical Sciences, University of Miyazaki.

⁴Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University.

⁵Department of Cardiology, Graduate School of Medicine, Nagoya University.

⁶Department of Cell Biology, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute.

⁷Department of Materials Science and Engineering, Pennsylvania State University.

⁸Biosignal Research Center, Kobe University.

⁹Division of Membrane Biology, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Kobe University Graduate School of Medicine.

¹⁰Department of Micro Engineering, Graduate School of Engineering, Kyoto University.

¹¹Department of Anatomy and Cell Biology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University.

雑誌名:

Nature Communications

DOI: 10.1038/s41467-022-30197-8

URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-30197-8> (報道解禁日以降)

【研究に関するお問い合わせ】

日本医科大学 先端医学研究所 病態解析学部門
大学院教授 福原 茂朋（ふくはら しげとも）
TEL: 03-5814-6903 FAX: 03-5814-6847
E-mail: s-fukuhara@nms.ac.jp

宮崎大学医学部 機能制御学講座 血管動態生化学
教授 西山 功一（にしやま こういち）
TEL: 0985-85-0985 FAX: 03-5814-6847
E-mail: koichi_nishiyama@med.miyazaki-u.ac.jp

【報道に関するお問い合わせ】

日本医科大学 先端医学研究所 事務室
〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5
TEL: 03-3822-2131 FAX: 03-5814-6827
E-mail: sentankenjimushitsu.group@nms.ac.jp

宮崎大学 企画総務部総務広報課
〒889-2192 宮崎県宮崎市学園木花台西 1 丁目 1 番地
TEL: 0985-58-7114 FAX: 0985-58-2886
E-mail : kouhou@of.miyazaki-u.ac.jp