

# 血管周囲基質の動的な力学特性に着目した血管新生制御機構の解明

花田保之

宮崎大学医学部 機能制御学講座 血管動態生化学

## 【研究の背景】

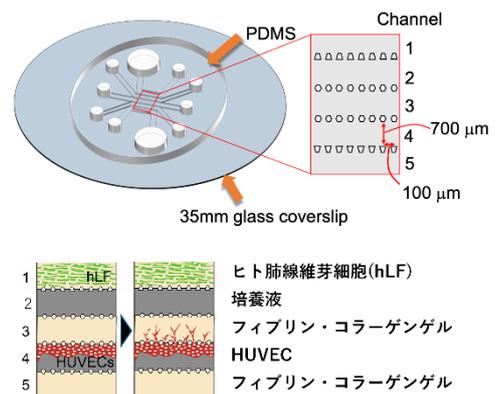
血管新生は、既存の血管から新しい血管が出芽して伸長し、血管網を形成する現象である。この現象は生体の組織形成において不可欠だけでなく、虚血や炎症、腫瘍といった病態にも深く関与する。これまでに筆者らは、血管新生において、外因的な内腔圧(血圧)負荷が内腔の拡張・血管壁の伸展を引き起こし、血管の伸長を阻害する現象を報告し、その分子生物学的機序を明らかにした<sup>1)</sup>。この知見から、血管新生における血管伸長と内腔形成は連関しており、両者を統合する機構の存在が想定された。すなわち、外因的な要因だけでなく、血管新生に伴う新しい管腔の形成そのものが血管壁を伸展し、血管伸長を抑制する可能性があり、血管新生を円滑に進めるために、血管伸長と内腔形成を統合調節する未知の機構の存在が示唆された。

## 【目的】

1. 血管新生における血管伸長と内腔形成の統合機構を生体力学的な観点から明らかにする。
2. 血管周囲基質の力学特性を生物学的および化学的に改変することで、血管新生を制御する可能性を探る。

## 【方法】

筆者らが開発した微小流体デバイス(右図)による血管新生再現実験系を用いて、血管内腔の拡張と内皮細胞の動き、血管の伸長の時空間的な相関解析を行う。この相関解析から示唆される内腔・細胞・血管形態の動態の関係性の因果関係を明らかにするために、人為的な内腔圧変化、血管周囲基質の力学特性変化、ペリサイト(血管周囲細胞)の共培養などにより血管新生に力学的・化学的・生物学的な介入を加えて、その動態変化を観察する。さらに、明らかになった知見を、新生仔マウス網膜の新生血管を観察することで確認する。



## 【結果】

微小流体デバイスにおいて再現された血管新生動態をタイムラプス観察し、細胞および血管形態の相関解析を行ったところ、内腔形成に伴う血管拡張の直後に、近傍の内皮細胞の動きが減速・停止し、血管伸長が遅れることがわかった。同実験系で、人為的な内腔圧の加圧および圧解除を繰り返したところ、加圧・圧解除による新生血管の拡張・収縮に対応して、内皮細胞および血管伸長の減速・再加速が起こった。

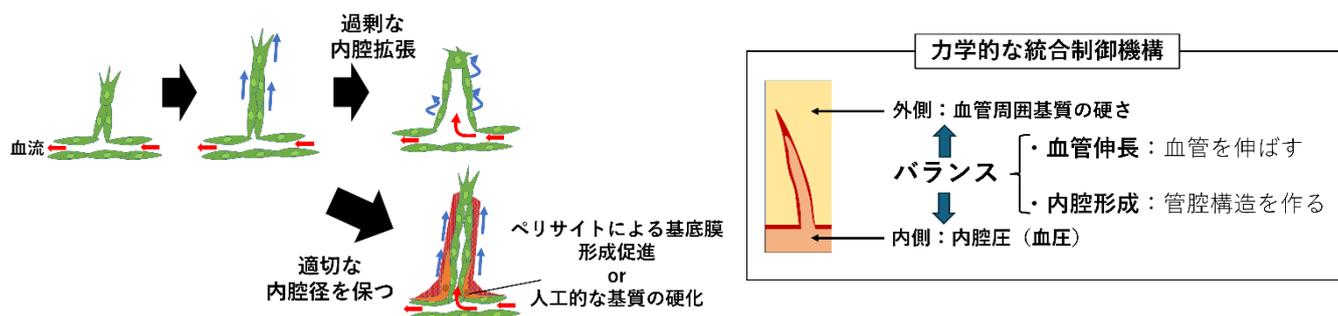
微小血管の拡張性は、血管周囲基質の力学的特性によって規定されることが、すでに実験的、理論的に示されている<sup>2)</sup>。この知見に基づき、血管周囲基質(フィブリン・コラーゲンゲル)の架橋酵素(トランスグルタミナーゼ)を用いて、基質を硬化させた環境で血管新生を再現したところ、血管は細く保たれ、血管伸長スピードは速くなった。

生体内において血管新生の血管伸長・内腔形成を調整する因子として、血管周囲細胞であるペリサイトに着目した。新生仔マウス網膜血管で、抗 PDGFR  $\beta$  中和抗体を用いてペリサイトを除去すると、新生血管が拡張した形態になり、血管伸長が遅れる。一方で、微小流体デバイスにペリサイトを共培養すると、血管形態が細く保たれ、血管の伸長スピードが、内皮細胞のみの新生血管に比べて速まった。一定の内腔圧負荷によって新生血管の拡張性を測定・比較すると、ペリサイト共在下の血管の方がペリサイト非共在下に比べて、血管が拡張しづらくなっていた。さらに、Particle tracking microrheology と呼ばれる工学的手法を微小流体デバイスに導入して、血管周囲の基質の硬さの変化を測定したところ、ペリサイト共在下では、血管近傍の基質が硬くなっていた。ペリサイト共在下の新生血管では、非共在下に比較して、血管基底膜の形成(4型コラーゲンの沈着)が促進されていた。また、新生仔マウス網膜の新生血管における基底膜形成は、ペリサイト除去によって減少した。

## 【考 察】

ペリサイトが共在しない、内皮細胞のみで進行する血管新生では、内腔が過度に拡張し、内皮細胞の血管伸長方向への移動が阻害され、血管伸長が停滞する。一方で、血管周囲基質を人工的に硬化させると、内腔の過度な拡張が抑えられ、血管の伸長が速まる。ペリサイトの存在も同様の効果をもたらす。ペリサイトは、血管周囲の4型コラーゲンの沈着を促進することで基底膜形成に寄与し、周囲基質を硬化させて、過度な血管拡張を抑制する(下図左)。

以上のことから、血管新生における血管伸長と内腔形成は、新生血管の内側—外側の力学的なバランス(下図右)によって統合制御されることが明らかになってきた。生体内では、ペリサイトによる基底膜形成の促進が力学的に過度な血管拡張を抑制し、血管伸長を促進する。この統合機構に基づき、血管周囲基質の硬さの操作によって血管新生を制御できる。



## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

一部の悪性腫瘍においては、基質が硬化あるいは組織内圧(間質圧)が上昇しており、異常な血管が形成されることが知られている。本研究の知見は、このような例をはじめとして、悪性腫瘍、虚血、炎症といった病態に応じた血管新生の阻害・誘導を、生体力学的な観点からコントロールする技術の基礎となることが期待される。また、本研究は、ペリサイトの血管新生における役割を示唆するものである。ペリサイトが血管の機能維持において果たす役割は不明な点が多く、本研究は、上記のような疾患の病態を探り、治療法を提案するうえで、新たな視点を与えるものである。

## 【参考・引用文献】

- (1) Yuge S, Nishiyama K, Hanada Y, et al., *Nat Commun* 13, 2594 (2022)
- (2) Fung YC & Zweifach BW. *Circ Res* 19, 441 (1966)