

—グラビア—

ライブイメージングにより血管新生におけるペリサイトの真の機能を解明する

石井 智裕 弓削 進弥 安藤 康史 福原 茂朋

日本医科大学先端医学研究所病態解析学部門

Roles of Pericyte in Wound Angiogenesis Clarified by Live Imaging

Tomohiro Ishii, Shinya Yuge, Koji Ando and Shigetomo Fukuhara

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

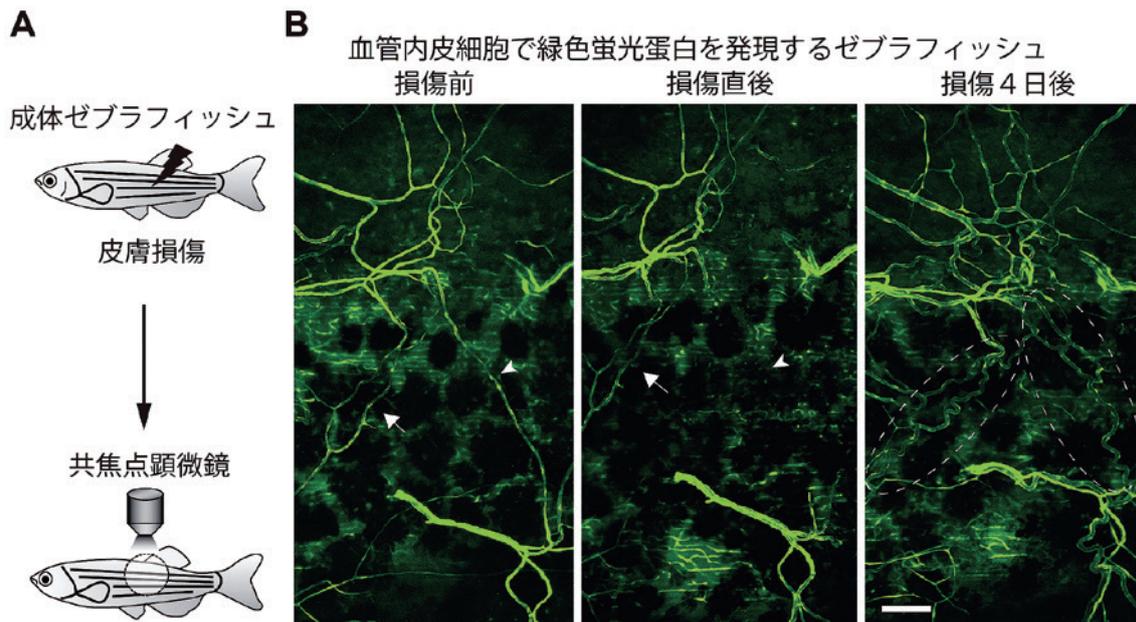


図1

ペリサイトは、毛細血管を被覆する壁細胞であり、正常組織において血管の安定化に寄与し、組織の恒常性を維持する¹。一方、組織が創傷を受けることと虚血状態に陥り、これを解消するために血管新生が誘導される。血管新生は、既存血管から血管内皮細胞が出芽することで新たな血管網を構築する現象であるが、これまで血管新生誘導時にペリサイトは血管壁から乖離することで内皮細胞の出芽を促すと考えられてきた²。しかしながらこの現象を直接捉えた報告はいまだにない。われわれは、医学研究に有用なモデル動物であるゼブラフィッシュ成魚を用い、皮膚創傷による血管新生過程を生きのまま観察する手法を開発し、血管新生における内皮細胞とペリサイトの動態を観察した³ (図1A)。血管内皮細胞を緑色蛍光タンパク質で標識した遺伝子改変ゼブラフィッシュの成魚皮膚へ創傷を与え、血管新生を誘導し、経時的に観察を行なった。損傷後、損傷血管が伸長、吻合し、4日後には損傷血管及び周囲の非損傷血管の蛇行が認められた (図1B)。その後、蛇行血管から内皮細胞が出芽し、一時的に高密度で無秩序な血管網が形成されたが、その後、血管の退縮とリモデリングにより安定な血管構造が構築された³。創傷後の血管の蛇行は、内皮細胞

の増殖により起こり、これは出芽する内皮細胞を確保するために起こるとの報告がある⁴。われわれは、血管新生過程におけるペリサイトの動態を解析するため、血管内皮細胞及びペリサイトをそれぞれ緑色及び赤色の蛍光タンパク質で標識した成魚を用い、創傷後の血管新生をライブで観察した。その結果、損傷4日後には、ペリサイトも内皮細胞と同様に数を増加させ蛇行血管を被覆することが明らかとなった (図2, *)。この結果は「血管新生誘導時、ペリサイトが血管壁から乖離することで内皮細胞の出芽を促す」とのこれまでの仮説とは矛盾しており、血管新生におけるペリサイトの未知の機能の存在を示唆している。現在われわれは、「血管新生においてペリサイトは増殖し蛇行血管を被覆することで、過剰な出芽を抑え、機能的な血管網の形成に寄与する」との新たな仮説を立て、検証している。糖尿病網膜症や悪性腫瘍などでは、血管新生が誘導されペリサイトの被覆がない異常血管が形成されることが知られている²。今後、血管新生におけるペリサイトの真の機能が明らかとなれば、ペリサイトを標的としたこれら疾患の治療法開発につながることを期待される。

連絡先：石井智裕 〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学先端医学研究所病態解析学部門

E-mail : t-ishii@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

血管内皮細胞で緑色蛍光蛋白質，ペリサイトで赤色蛍光蛋白質を発現するゼブラフィッシュ

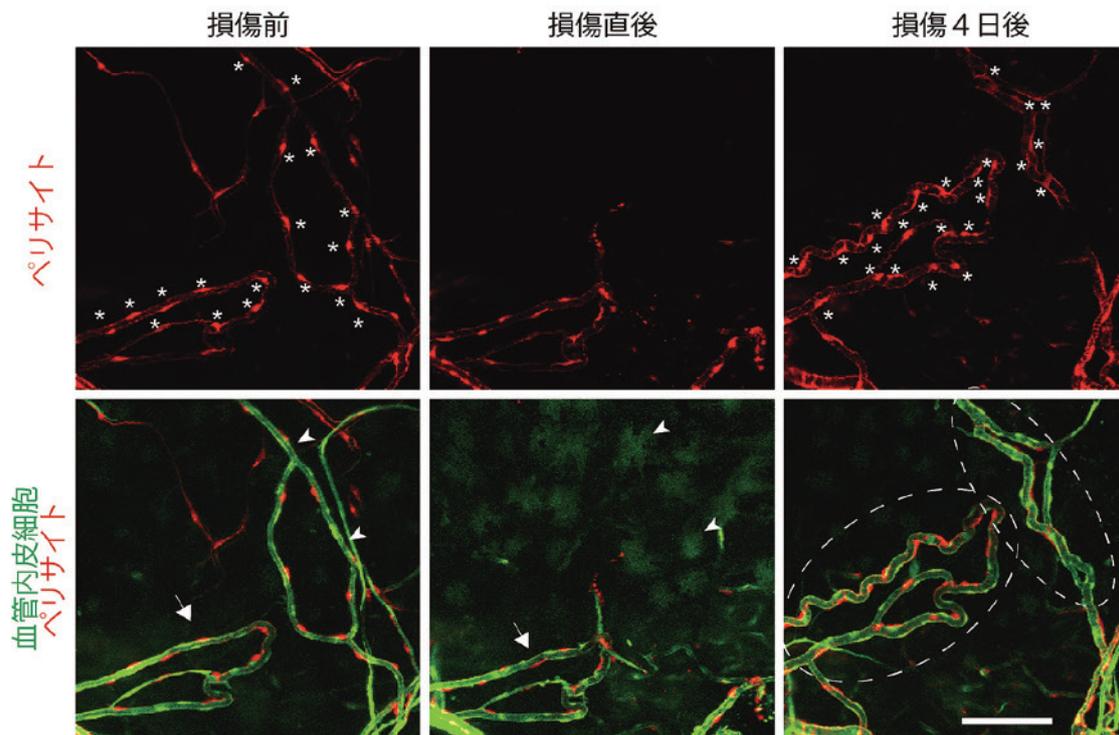


図 2

図 1 成体ゼブラフィッシュにおける創傷による血管新生とライブイメージング観察。A) 成体ゼブラフィッシュによる皮膚創傷とライブイメージング。B) 血管内皮細胞を蛍光標識したゼブラフィッシュの損傷前，損傷直後，損傷4日後のライブイメージングによる観察画像。矢尻は損傷血管，矢印は非損傷領域を示す。損傷4日後では血管の蛇行が見られる（点線領域）。 scale bar = 100 μm.

図 2 創傷による血管新生におけるペリサイトと血管内皮細胞のライブイメージング。血管内皮細胞（緑）とペリサイト（赤）を蛍光標識したゼブラフィッシュの損傷前，創傷直後，創傷4日後のライブイメージングによる観察画像。矢尻は損傷血管，矢印は非損傷領域を示す。損傷4日後では，損傷及び非損傷血管の蛇行が見られ（点線領域），ペリサイト（*）の数の増加が観察される。 scale bar = 100 μm.

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反なし.

文 献

1. Armulik A, Genové G, Betsholtz C: Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Dev Cell* 2011; 21: 193–215, doi: 10.1016/j.devcel.2011.07.001.
2. Eelen G, Treps L, Li X, et al.: Basic and Therapeutic Aspects of Angiogenesis Updated. *Circ Res* 2020; 127:310–329, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316851.
3. Noishiki C, Yuge S, Ando K, et al.: Live imaging of angiogenesis during cutaneous wound healing in adult zebrafish. *Angiogenesis* 2019; 22: 341–354, doi:

10.1007/s10456-018-09660-y.

4. Chong DC, Yu Z, Brighton HE, et al: Tortuous Microvessels Contribute to Wound Healing via Sprouting Angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37: 1903–1912, doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309993.

日本医科大学医学会雑誌は，本論文に対して，クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際（CC BY NC ND）ライセンス（<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>）を採用した。ライセンス採用後も，すべての論文の著作権については，日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については，非営利目的で，元の論文のクレジットを表示することを条件に，すべての者が，ダウンロード，二次使用，複製，再印刷，頒布を行うことができる。