

肺胞形成における血管内皮細胞の新たな役割の解明

高野 晴子^{1,2} 福原 茂朋^{1,2}¹ 日本医科大学先端医学研究所病態解析学部門² 日本医科大学大学院医学系研究科分子細胞構造学分野

A Novel Role of Lung Endothelial Cells in Alveolar Formation

Haruko Watanabe-Takano and Shigetomo Fukuhara

Department of Molecular Pathophysiology, Institute of Advanced Medical Science, Nippon Medical School

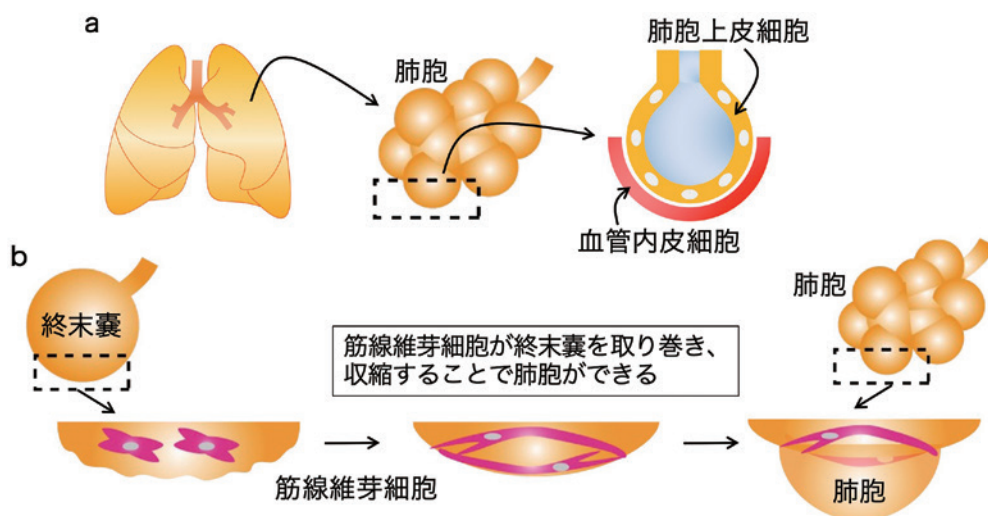


図 1

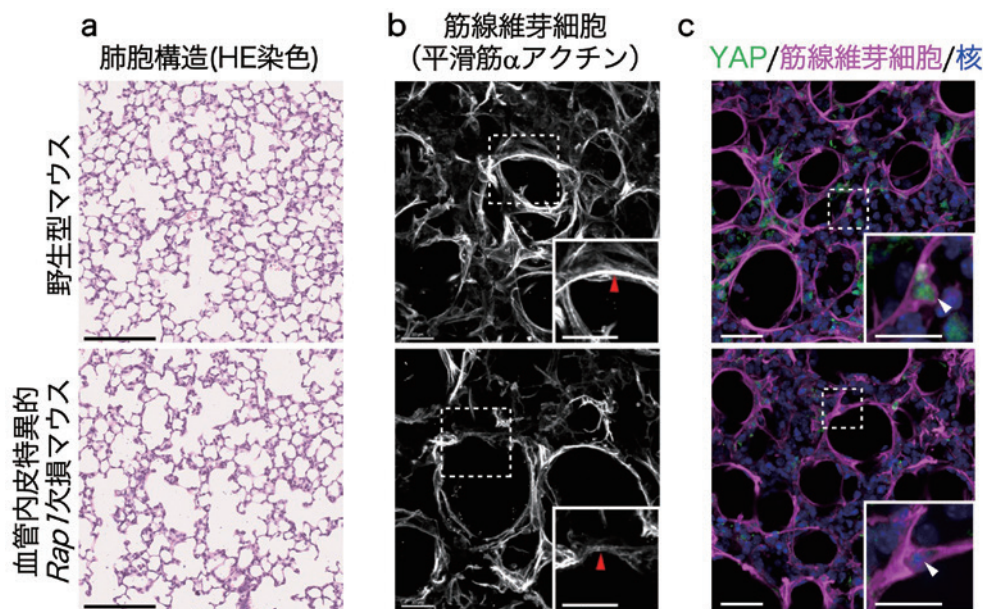
Watanabe-Takano H, *Nat. Commun.*, 15, 1622 (2024) より改変、転載

図 2

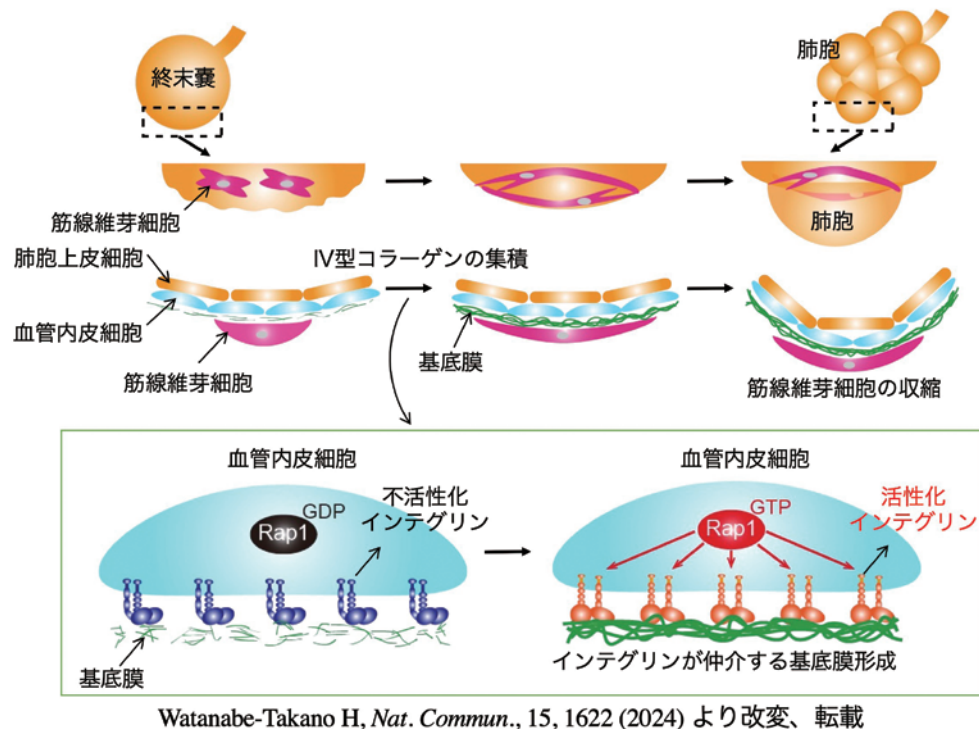


図 3

重度の肺疾患では肺胞が不可逆的に破壊されるが、効率的な肺再生法は確立されておらず、その実現には複雑な肺胞構造が作られる仕組みを理解する必要がある。肺胞は内面を覆う肺胞上皮細胞とそれを裏打ちする血管内皮細胞が密に接着することで「空気-血液関門」を形成している(図 1a)。肺胞の形成には、強い収縮力を持つ肺筋線維芽細胞が重要であり¹⁻³、成長期の肺では筋線維芽細胞が未熟な肺胞様構造(終末嚢)に巻き付き、収縮してくびれを作ることによって、肺胞が形成される(図 1b)^{4,5}。一方、血管内皮細胞特異的な遺伝子改変マウスにおいて肺形成不全が認められる報告があるが、血管内皮細胞の役割は不明であった⁶⁻⁸。われわれは、血管内皮細胞特異的に低分子重量タンパク質 Rap1 遺伝子を破壊したマウス(Rap1^{IECKO})において、肺形成が抑制されることを見出した(図 2a)⁹。肺形成の破綻機序を調べたところ、筋線維芽細胞の平滑筋 α アクチンの束化、収縮を制御するリン酸化ミオシン軽鎖(P-MLC)や機械刺激応答性因子 YAP の核内移行が抑制された(図 2b, c)。さらに、血管内皮細胞は基底膜を介して筋線維芽細胞と接するが、Rap1^{IECKO} では基底膜成分の IV 型コラーゲンの蓄積異常が認められた。その作用機序として、血管内皮細胞の Rap1 によってインテグリンが活性化し、IV 型コラーゲンを集積して基底膜が形成されること、筋線維芽細胞はこの基底膜を足場とすることで収縮し、肺胞を形成することを見出した(図 3)。以上の結果から、肺形成における血管内皮細胞の新たな役割とその制御機序が解明された。

図 1 肺胞の構造と筋線維芽細胞により肺胞が形作られるメカニズム

図 2 血管内皮細胞は筋線維芽細胞の収縮力を促進することで肺形成を制御する

a) Rap1^{IECKO} では肺胞の分割が抑制されていることから、形成不全が認められる

b) Rap1^{IECKO} の筋線維芽細胞では平滑筋 α アクチンの束

化が阻害され、収縮が抑制されていると考えられる。

c) Rap1^{IECKO} の筋線維芽細胞ではメカノセンサーである YAP の核内移行が阻害されている

図 3 本研究結果から考えられる血管内皮細胞が担う肺形成メカニズム

血管内皮細胞は Rap1 によりインテグリンを活性化し、IV 型コラーゲンを集積することで基底膜を形成し、この基底膜を足場とする筋線維芽細胞が活性化され、収縮し肺胞が形成されると考えられる。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Bostrom H, Willetts K, Pekny M, et al: PDGF-A signaling is a critical event in lung alveolar myofibroblast development and alveogenesis. *Cell* 1996; 85: 863-873.
2. Lindahl P, Karlsson L, Hellstrom M, et al.: Alveogenesis failure in PDGF-A-deficient mice is coupled to lack of distal spreading of alveolar smooth muscle cell progenitors during lung development. *Development* 1997; 124: 3943-3953.
3. Watanabe-Takano H, Takano K, Sakamoto A, et al: DA-Raf-dependent inhibition of the Ras-ERK signaling pathway in type 2 alveolar epithelial cells controls alveolar formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: E2291-E2300.
4. He H, Snowball J, Sun F, Na CL, Whitsett JA: IGF1R controls mechanosignaling in myofibroblasts required for pulmonary alveologenesis. *JCI Insight* 2021; 6: e144863.
5. Li R, Li X, Hagood J, Zhu MS, Sun X: Myofibroblast contraction is essential for generating and regenerating the gas-exchange surface. *J Clin Invest*

- 2020; 130: 2859–2871.
6. Vila Ellis L, Cain MP, Hutchison V, et al.: Epithelial Vegfa Specifies a Distinct Endothelial Population in the Mouse Lung. *Dev Cell* 2020; 52: 617–630. e616.
 7. Jakkula M, Le Cras TD, Gebb S, et al.: Inhibition of angiogenesis decreases alveolarization in the developing rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: L600–L607.
 8. DeLisser HM, Helmke BP, Cao G, et al.: Loss of PECAM-1 function impairs alveolarization. *J Biol Chem* 2006; 281: 8724–8731.
 9. Watanabe-Takano H, Kato K, Oguri-Nakamura E, et al.: Endothelial cells regulate alveolar morphogenesis

by constructing basement membranes acting as a scaffold for myofibroblasts. *Nat Commun* 2024; 15: 1622.

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。