

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	高野 晴子
研究機関名	日本医科大学
所属部署名	病態解析学部門
役職名	講師
研究課題名	血管内皮細胞を基軸としたメカニカルシグナルによる肺胞形成メカニズムの解明
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

肺胞は小さな袋状の構造で、肺胞腔とそれを取り囲む肺胞上皮細胞、さらに肺胞上皮細胞を裏打ちする血管内皮細胞などから構成される。血管内皮細胞のみで Rap1 遺伝子を欠損させた遺伝子改変マウス（ノックアウトマウス）では、肺組織が小さくなる。肺胞は、出生後の終末囊が肺胞筋線維芽細胞によって分割されることで作られるとされるが、Rap1 ノックアウトマウスではこの筋線維芽細胞が収縮しなくなり、その結果として肺胞の袋状構造が作られにくいことを明らかにした。

さらに、血管内皮細胞が如何にして肺胞筋線維芽細胞を調節するかを調べていくと、血管内皮細胞が作り出す基底膜が肺胞筋線維芽細胞の足場となり、その収縮を制御していることが明らかになった。従って Rap1 のノックアウトマウスでは内皮細胞が作る基底膜が異常となるために、肺胞筋線維芽細胞の足場が作られず、収縮できなくなり、肺胞が分割されないと考えられる。特に本年度は、マウス初代培養内皮細胞やヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いて、Rap1 が Integrin β 1 を活性化し、基底膜成分である CollagenIV をリクルートすることで基底膜形成を誘導する詳細なシグナル機構を明らかにした。これらの結果から、血管内皮細胞による新しい肺胞形成機構が明らかになった。また本成果は、肺胞が破壊されてしまう感染性呼吸器疾患や慢性閉塞性肺疾患など様々な難治性の呼吸器疾患において、肺胞の再生を促す新しい治療法を生み出す可能性があり医療応用が期待できる。