「肺胞形成における血管内皮細胞の役割」

Max Planck Institute for Heart and Lung Research Didier Stainier's lab
高野 晴子

呼吸器感染症への根治療法として肺胞再生治療の開発が期待されているが治療応用には至っていない [***Cell stem cell***, 26, 482-502 (2020)]。「肺胞形成」機構は極めて複雑な現象であり、未だその機構は完全に理解されていない。肺胞はドーム状構造がさらに相似状に連なりフラクタル構造を呈する。この機能的であり芸術的でもある肺胞構造は「限られた空間において肺表面積を最大化する」立体的組織構築の結果である。従って呼吸機能を最大化する点において、肺胞の三次元的構築機構の解明は極めて重要な課題であると考えられる。肺胞形成の力学的ドライビングフォースを生み出す本体は「肺胞筋線維芽細胞」であると長らく考えられてきた。さらに、近年発達した 3D イメージング法を基盤に、肺胞筋線維芽細胞が縮むことで終末嚢胞を分割していると考えられるようになっている [***Dev. Biol.***, 409, 429-441 (2016)] (図 1)。しかし最近になって、肺胞毛細血管が異常となる KO マウス等において「肺胞筋線維芽細胞が存在するにも関わらず肺胞が作られない」という既存の概念では説明できない表現型が幾つも確認されている [***Dev. Cell***, 52, 1-14 (2020), ***Nature commun.***, 9:2448 (2018), ***Dev. Biol.***, 409, 429-441 (2016)]。すなわち「肺胞筋線維芽細胞→収縮→肺胞形成」のプロセスは筋線維芽細胞の自律的制御が必要十分ではなく、血管内皮細胞に依存した非自律的制御も必要であることが示唆される。申請者は肺胞 3D イメージングから、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基質の硬さ(stiffness)をコントロールし、収縮を誘導するのではないかという仮説を明らかにしつつある(未発表)。すなわち、血管内皮細胞が作り出す基底膜(およびそのリモデリング)が局所的な基質の硬さ勾配を生み出し、肺胞の三次元的構築において中心的役割をする可能性があると考えている。本研究では、血管内皮細胞にて遺伝子 X を特異的に欠損させたマウスを用いて、本マウスにて肺胞筋線維芽細胞が存在しているにも関わらず、肺胞形成が破綻することを明らかにした(図 2, 3)。LungMap (https://lungmap.net)が提供する scRNA-seq の解析から、血管内皮細胞が *Collagen4a1*/*a2*, *Nidogen1* を発現していることが分かった。そこで、これらの基底膜成分について肺胞 3D イメージングにより、上記マウスにて評価したところ、野生型ではシート構造の整然とした基底膜が観察されたのに対して、遺伝子 X の欠損マウスでは基底膜の形状が乱れていた(図 4)。さらに、上記の基底膜異常が肺組織の硬さ(弾性率)異常を引き起こすかを原子間力顕微鏡(atomic force microscopy, AFM)により Young 率を定量評価したところ、遺伝子 X 欠損マウスにて低下傾向を見出した(図 5)。従って、内皮細胞が提供する基底膜が肺胞筋線維芽細胞の足場形成に関与し、肺胞筋線維芽細胞の収縮を制御していると考えられる。*Collagen4a1* 欠損マウスでは肺胞形成に異常をきたすことが既に報告されているので[***BMC Biol.***, 14:59 (2016)]、本研究では血管内皮細胞による基底膜の形成機構について検討した。遺伝子 X の下流にて機能し得る基底膜形成を司る候補分子として、Integrin 複合体に着目した。そこで、Integrin 複合体の component の血管内皮細胞特異的 KO マウスを作成した。このマウスでも肺胞形成に異常をきたし、遺伝子 X の KO マウスとの表現型の一致を確認した。以上の結果から、遺伝子 X は Integrin 複合体の制御を介して、肺胞筋線維芽細胞の足場となる基底膜形成を制御し、肺胞形成を促進していると考えられる。

図1　　肺胞の形成機構

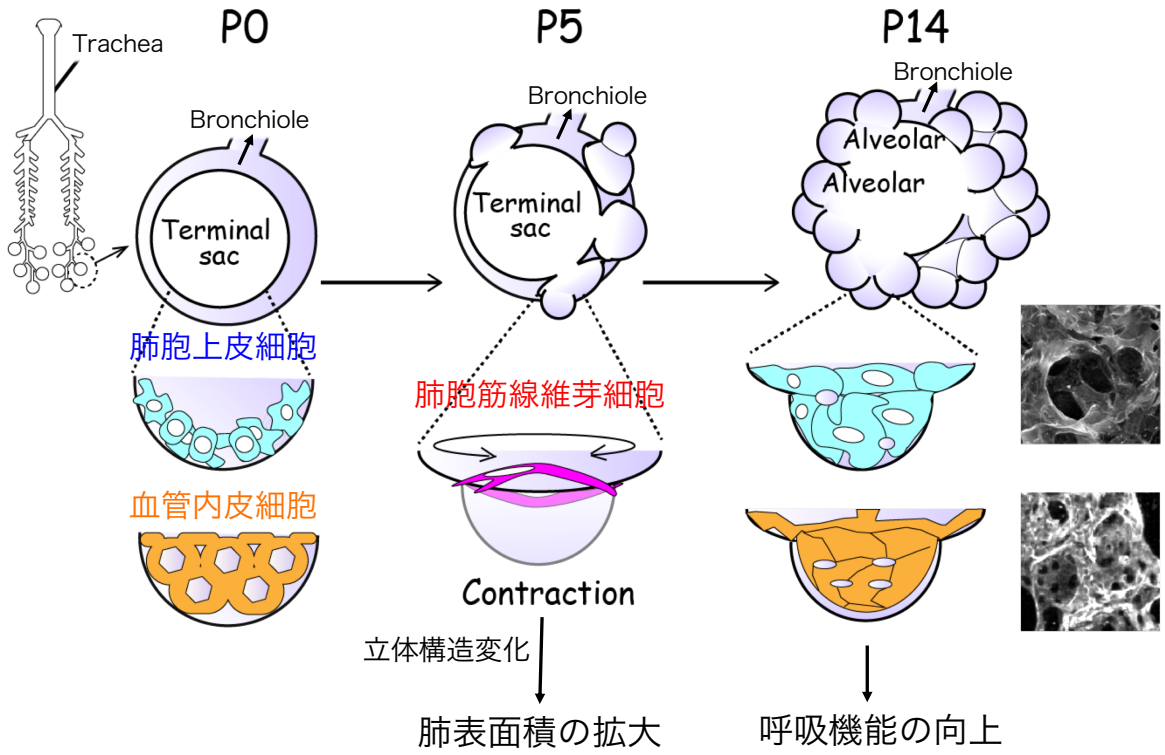


図2　血管内皮細胞特異的遺伝子Xの欠損は肺の成長を抑制する

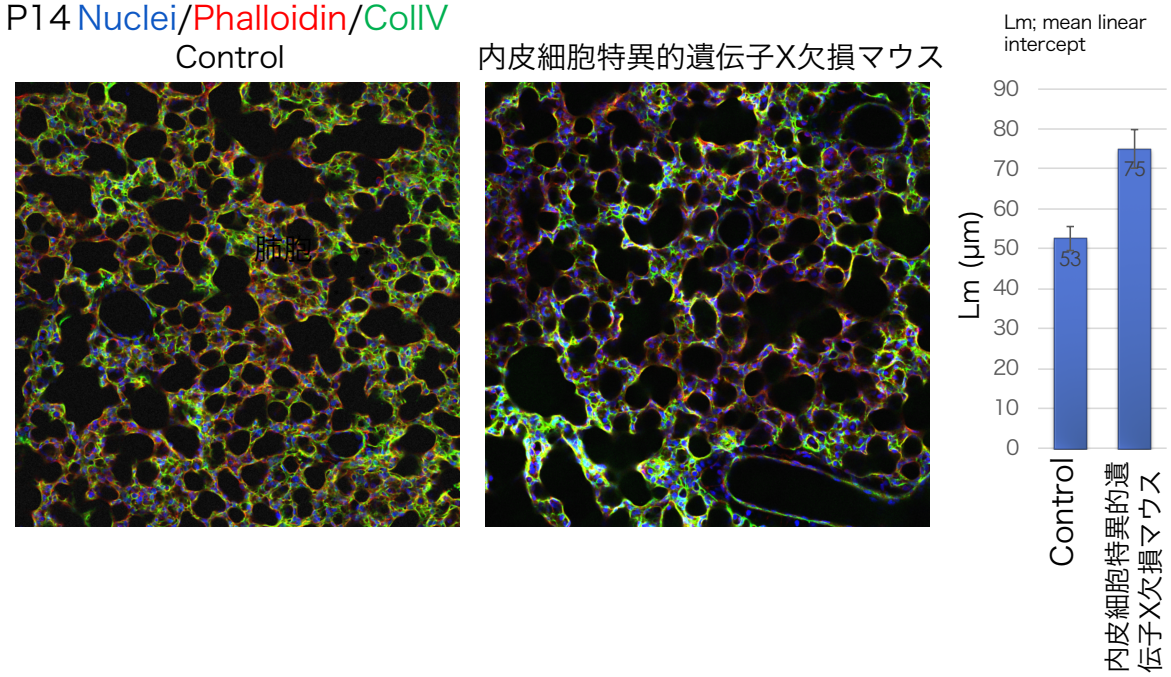


図3 内皮特異的遺伝子X欠損マウスでは肺胞筋線維芽細胞は存在する

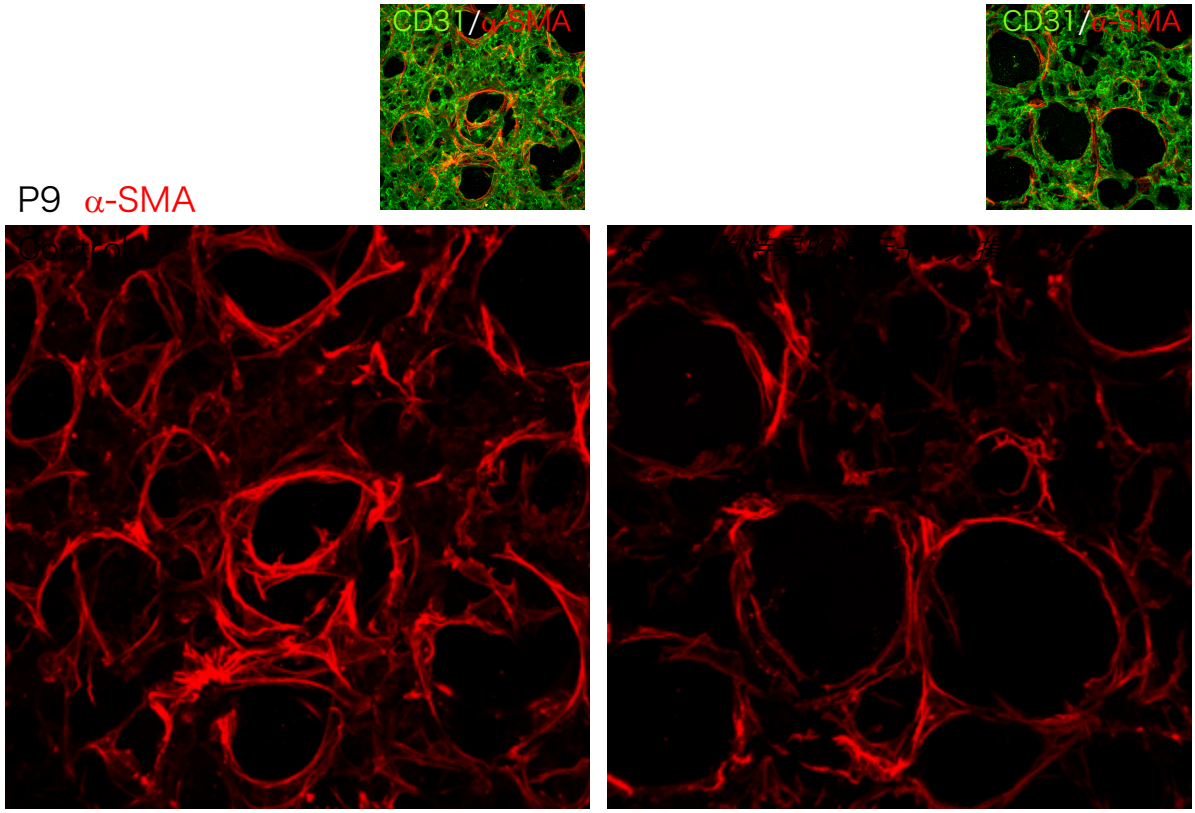


図4A　内皮特異的 遺伝子X欠損マウスでは基底膜が異常となる

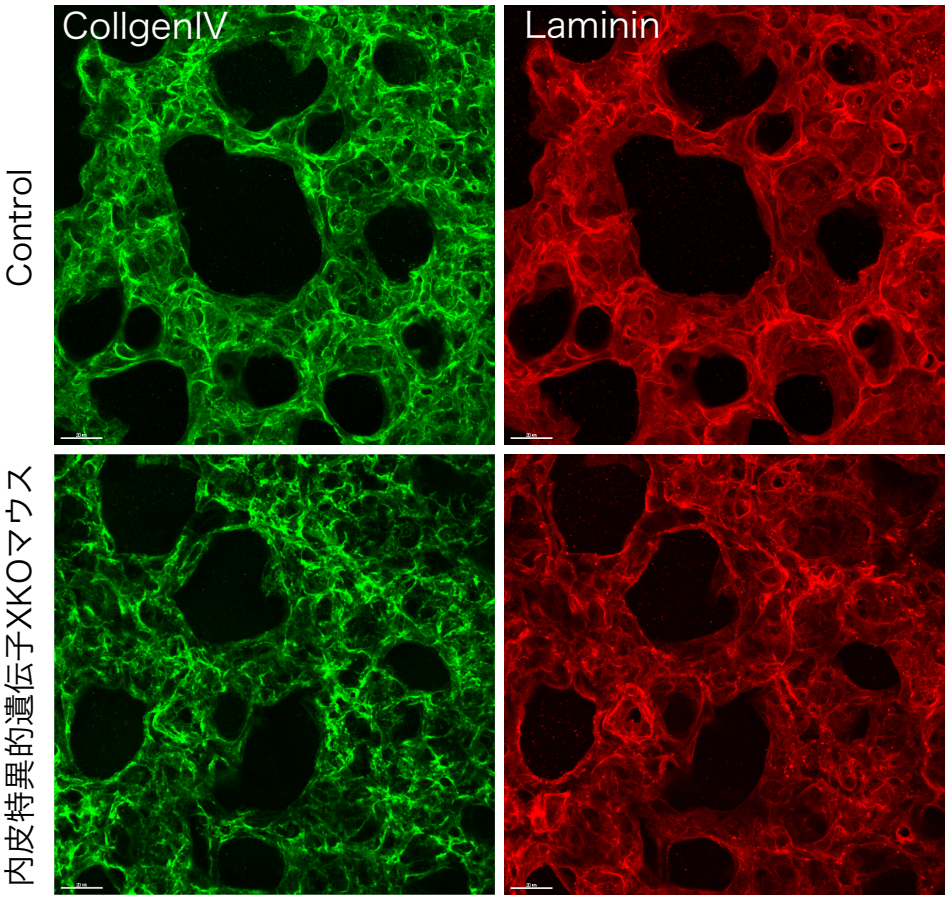


図4B　遺伝子X欠損マウスではラミニンとコラーゲンIVの
共局在が異常となる

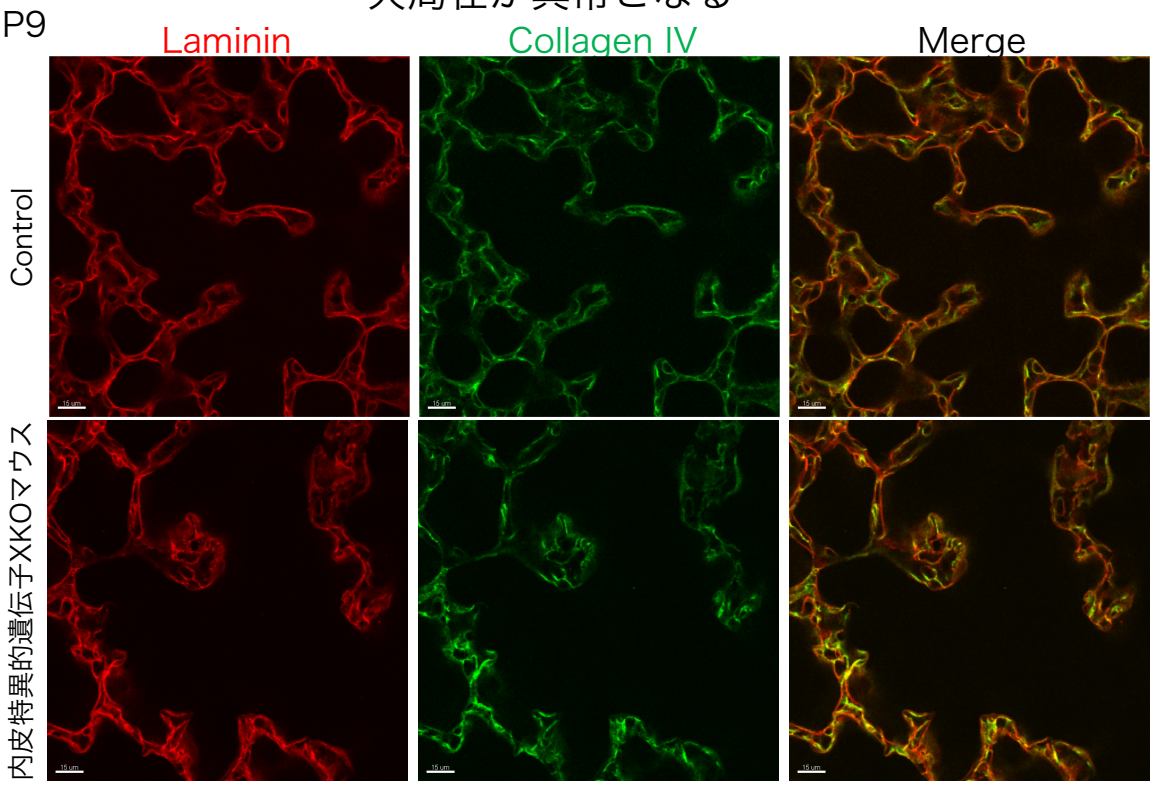


図5 内皮特異的遺伝子X欠損マウスの肺ではYoung率が低下している

