

非線形光学イメージングを用いた血管漏出の制御機構

Uppsala University, Department of Immunology, Genetics and Pathology (IGP),
Rudbeck Laboratory
本蔵 直樹

私の研究テーマは、血管の形成や機能におけるシグナル分子の役割と血管動態に関する生体・微小領域ライブイメージングをおこない高度生体機能を明らかにすることである。

生体の維持のために、各組織および細胞につつながなく酸素・養分・各種の情報伝達が適切に供給されなくてはならない。その大事な機能を担っているのが、循環器系すなわち血管群である。その破綻は、すなわち生体に重篤な機能障害をもたらす。事実、腫瘍形成時に形成される腫瘍血管は、血管透過性が過剰に亢進しており、そのため各種分子が過剰に腫瘍形成領域に流入することが知られている。この影響によって、悪性腫瘍は加速度的に自己増殖を繰り返し、その後全身へと転移を進め、最終的に固体の死に至らしめる。これをターゲットとした分子標的薬によって新生血管抑制および透過性促進の抑制により腫瘍の抑制が近年代表的ながん治療の第一選択肢として行われている。すなわち、これらの血管調節機能を知ることで、生体機能の恒常性調節機構の理解にもつながる重要な研究対象であると考えている。私は、この研究対象の中でも、生体恒常性の調節にとりわけ重要と考えているのが血管透過性調節機構であると考えている。なぜならば、各種物質が血管内に送り出された後、適切な位置およびタイミングで目的の物資を供給することは、何よりも大事な生体輸送機構の一つであり、もしこれが全く機能しないと、ここの組織や細胞は、たちまち協調性を失ってしまい、生体機能維持が困難になると容易に想像されるからである。

そこで私は、基本的な血管透過性調節機構を知るために、マウスの中でも非侵襲で血管が容易に観察できる場所である耳を用いてその調節機構を調べた。まず血管透過性の亢進は、血管成長因子 (VEGF) および液性免疫因子によって、誘導することが出来るため、尾静脈血管内に VEGF を注入することで、透過性亢進が起こる血管の種類および場所を特定した。ただしこのとき通常の顕微鏡を用いても、おおよそ 1 マイクロメートル未満の領域で起こる透過性亢進部位を詳細に観察することが出来ないため、非線形光学顕微鏡を用いて、マウスの耳の血管を 100 nm の解像で画像を取得し、VEGF などのシグナル分子による血管透過性亢進のダイナミクスを解析した。その結果血管透過性の亢進は、細静脈および毛細血管のみで生じることが判明した。またその亢進の反応感度・動態が異なり、毛細血管からの漏出は静脈に比べより長く続き、その時間はそれぞれおおよそ 5 分 (細静脈) 及び 10 分 (毛細血管) 程度開口することが連続画像取得像から確認された。またその孔のサイズは、一度開くと最低でも 30 nm 以上開くことが、様々なサイズの蛍光プローブを用いた実験から確認された。またこの結果は、血管透過性亢進場所は後毛細管小静脈のみで起こるとされていた先行研究および教科書の記述の修正を迫る結果であった。すなわちこのことは、全身に張り巡らされた毛細血管からも物質の流出調整が可能であり、より細かな微小領域のみにシグナル分子の誘導をすることが可能であり、それにより細やかな時間空間調節が生体のいたる場所において実現可能であることを示した結果であるとも言い換えられる。