

Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Differentiation and Interaction between Smooth Muscle and Endothelial Cells during Vascular Formation

血管平滑筋細胞の分化機構および 血管形成過程における内皮細胞との相互作用

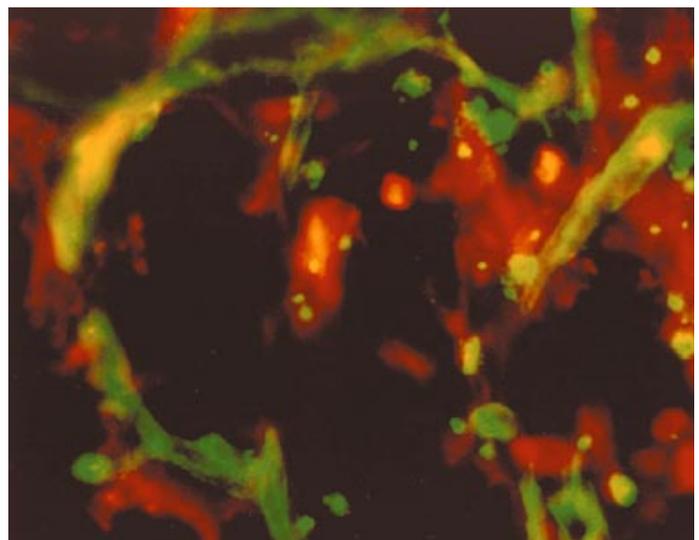
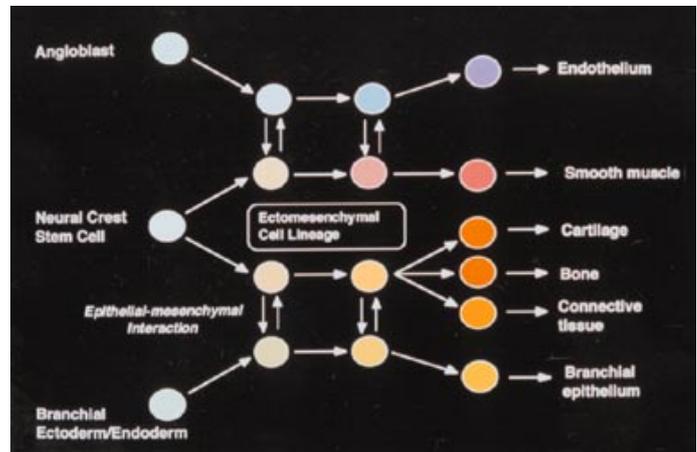


プロジェクトリーダー 栗原 裕 基
熊本大学 発生医学研究センター 教授

1. 研究の目的

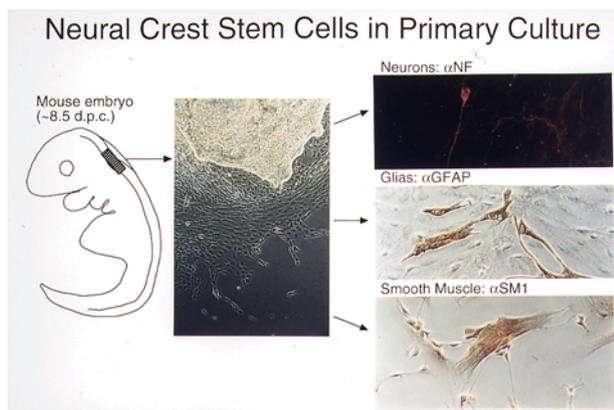
血管平滑筋細胞の発生分化は、血管内皮細胞による vasculogenesis および angiogenesis と協調して血管形成に与る根幹的な機構であり、その中心的な課題として 細胞起源と分化決定因子、血管形成過程における細胞間相互作用(液性シグナルの産生・受容を含めて) 分子細胞レベルの現象とマクロ的形態形成の関連、が挙げられる。我々はこれまで、マウス発生工学的アプローチを中心としてこれらの課題に取り組み、エンドセリンが神経堤細胞を起源とする平滑筋の分化と大血管形態形成に重要な因子であることを見出した。さらに最近では、その分子機序の一部を解明するとともに、これと並行して手がけてきた ADAMTS-1、アドレノメデュリンのノックアウトマウスにおいても血管形成や機能、特に、器官組織内の血管網構築に重篤な異常をきたすことを見出し、その機序に関する研究を進めている。一方、コアメンパーの高倉は、新生血管の発生をプログラムする要因を解明することにより、器官形成を正あるいは負に制御することを目的とし、独自の研究成果を挙げた。

本プロジェクトにおいては、これらの細胞外因子を中心に現在までの研究成果を推し進め、血管平滑筋の起源となる幹細胞同定と分化決定機構、血管の形態形成に重要な細胞間相互作用とその媒介シグナルの同定、器官組織内の血管網構築のプログラムと器官形成の調節機構、さらに臨床的課題として未分化細胞に対する遺伝子導入による血管細胞への一方向性の分化誘導と細胞移植への応用、を目標とする。



2. 研究の内容

1. 血管平滑筋細胞の起源と分化: 神経堤細胞培養系と中胚葉由来間質細胞培養系の2つのin vitro培養系で、平滑筋分化能を有する幹細胞群の同定を試み、分化の各段階に特徴的な分子マーカーを探索しながら、血管平滑筋に至るまでの成熟段階を辿る。特に、神経堤細胞に関しては、その幹細胞としての細胞特性にも広く着目し、ソーティングによる未分化状態でのマウス神経堤細胞の単離培養を確立するとともに、分化過程の諸段階の細胞特性を明らかにし、これをもとにして分化方向決定と分化誘導機構についてその分子メカニズムを明らかにする。
2. 血管形成における細胞間相互作用: 血管細胞の各成熟段階に移行する過程は、血管構成細胞間の相互作用に大きく依存している。これまでの研究から、神経堤細胞の間葉系細胞(血管平滑筋を含む)への分化と形態形成にエンドセリン-1から核転写因子dHAND, eHAND, Goosecoidなどへのシグナル経路が関与すること、FGF8によって誘導されるシグナル経路との協調作用が重要であることなどを明らかにしてきた。今後、これらの因子を含めて分化の各段階を制御する細胞内外のシグナル機構を同定するとともに、未分化細胞に高効率で毒性も少なく導入できるベクター(現在共同研究中)を用いてこれらのシグナルに関与する遺伝子を導入することにより、1と併せて分化制御の決定機構を明らかにする。
3. 血管構築と器官形成の調節機構: 器官組織内の新生血管構築の過程は、血管内皮細胞、壁細胞、血液細胞などの血管構成要素に加え、肝細胞、神経細胞など器官特異的細胞とのクロストークにより進行する。われわれは、これまでdisintegrinドメインを有するメタロプロテアーゼファミリーADAMに属するADAMTS-1が副腎髄質の血管網形成に必須であることを見出し、この器官における血管形成のメカニズムの解析を始めている。また、コアメンバーの高倉は、造血幹細胞がAngiopoietin1を介して血管新生に直接関与しているという画期的な成果をCellに報告し、現在解析をさらに進めている。これらの組織間あるいは細胞間相互関係を2と同様に分子レベルで解析するとともに、ノックアウトマウスや3次元培養系を用いて個体における血管新生にアプローチする。
4. 血管細胞への分化誘導と細胞移植: 1、2で同定した血管細胞分化の段階を制御する遺伝子を導入することにより、ES細胞や他の未分化幹細胞の一方方向性分化を試み、細胞移植による機能的血管再生への基盤を確立する。さらに、血管細胞への分化能を有する可塑性を持った細胞群(幹細胞を含む)を個体より選別することを試み、自家細胞の形質転換による細胞移植療法の可能性について検討する。



3. 研究の体制等

期 間: 2000年6月~2004年3月

構 成: プロジェクトリーダー1名、コアメンバー1名(高倉伸幸)、分担研究者2名(福原茂朋・尾池雄一)

実施場所: 熊本大学発生医学研究センター