

【目的】 毛細血管は酸素と栄養素の送達役を持ち、血管内部から内容物を漏出させることにより栄養素を各組織に運搬している。しかし、その漏出の量と場所がどのように制御されているか、という毛細血管機能の根幹については解明されていない。毛細血管を含む微小血管は、内腔に裏打ちされた内皮層と、それを囲むように配置された壁細胞よりなり、この壁細胞が血管透過性を制御していると考えられている。また血管透過性は血管微小環境 (VME) に応じて変化する。糖尿病などの各種生活習慣由来の疾患においては、VME における生活習慣由来因子の変化によって、血管透過性が亢進することでその病状が悪化し、その制御に壁細胞が関与していると考えられている。特に糖尿病性網膜症においては、壁細胞が網膜の毛細血管から剥離することで被覆率が減少し、血管の透過性が亢進することで発症するモデルが提唱されている。本研究においては、各組織由来の壁細胞が血管透過性に与える影響を *in vitro* で見える化するデバイスを開発し、そのデバイスを用いて、生活習慣由来因子の代表例として高血糖を模倣した VME が、血管透過性に与える影響を直接観察できる系を確立することを目的とした。

【方法】 ポリジメチルシロキサン製のデバイス内にニードルを挿入してコラーゲンをゲル化させることで内腔を作製し、その内腔内にヒト血管内皮細胞単独または内皮細胞と同時に末梢・脳・胎盤由来壁細胞を播種することによって、内皮細胞のみで形成されたヒト微小血管モデルと、末梢・脳・胎盤由来の壁細胞と共培養したヒト微小血管モデルを作製した。この微小血管モデルを培養後、蛍光標識したデキストランを内腔より処理し、コラーゲンゲル側への拡散性を検出することで、壁細胞が血管透過性に与える影響を評価した。また、培養時に D-glucose 濃度を高めて高血糖 VME を模倣し、血管透過性に与える影響を解析した。

【結果】 壁細胞は由来組織に関わらず内腔からの透過量を抑制した。壁細胞由来の血管透過性を抑制する分泌因子として知られているアンジオポイエチン 1 の遺伝子を、壁細胞にてノックダウンしたところ、壁細胞による透過量の抑制がキャンセルされたため、壁細胞は主に分泌によって血管透過量を抑制したことが示唆された。また、内皮細胞層に結合するタイプの壁細胞においてのみ、内腔からの漏出場所が局在化したため、壁細胞は内皮細胞への接着を介して漏出場所の制御を行っていると考えられる。高血糖 VME は、内皮細胞単独の微小血管モデルの透過性を変化させなかったが、壁細胞と共培養した微小血管モデルにおいて透過性を亢進させたことより、壁細胞が高血糖 VME を感受して、透過性を亢進させたと考えられる。本研究により確立された壁細胞共培養型ヒト微小血管モデルとその評価法を用いていることで、実際に生体の VME において常に変化している様々な生活習慣由来の弱い影響力を持つ因子が、微小血管の透過性に与える影響の解析に応用できる。

壁細胞の分泌と接着を介して制御される血管透過性

