

**【目的】**血管新生とは、既存の血管から血管枝が出芽し新たな血管網を構築する現象であり、生体恒常性の維持に寄与する一方、がんや糖尿病網膜症などの様々な疾患の病態と密接に関連している。生体組織が損傷を受けると、血管新生が誘導され、損傷組織を修復する。しかし、糖尿病性潰瘍など創傷治癒の遅延が関連する疾患では、血管新生の誘導が正常に起こらず組織修復が遅延する。また、がんなど病的な血管新生が誘導される疾患では、無秩序で未熟な異常血管が形成され、これら疾患の病態を悪化させる。我々はこれまで、ゼブラフィッシュ成魚の皮膚創傷治癒における血管新生の蛍光生体イメージングから、「創傷の際の血管新生では、血流に対して下流側の損傷血管は上流側の損傷血管に向かって一方向性に伸長し血管を再生するのに対し、上流側の損傷血管は血流に起因する内腔圧によりほとんど伸長しない」という、ライブイメージングでしか知りえない現象を発見した。その機構として、血流に起因する内腔圧は、上流側の損傷血管を拡張し、内皮細胞に伸展刺激を負荷することで、細胞遊走の原動力となるアクチン重合を抑制し、血管伸長を阻害していること、さらに伸展刺激のメカノセンサーとして BAR (Bin/Amphiphysin/Rvs) ドメイン含有タンパク質 TOCA1 が関与することを明らかにした。即ち、下流側の損傷血管では、TOCA1 が内皮細胞の先端端膜に結合し、アクチン重合依存的に膜突起を形成することで、内皮細胞遊走と血管伸長を促進しているのに対し、内腔圧が負荷された上流側の損傷血管では、伸展刺激により内皮細胞の膜張力が上昇し、それにより TOCA1 が先端端膜に結合できず、内皮細胞遊走・血管伸長が阻害されることを示した。これにより内腔圧による血管新生の新たな制御機構が明らかになった。本研究では、血流に起因する内腔圧が血管伸長を制限する機構の生理的な意義や病的血管新生との関連性について検討するとともに、創傷時血管新生において、下流側の損傷血管が、上流側の損傷血管に向かって一方向性に伸長する機構について解析を行った。

**【方法】**血管内皮細胞や赤血球が蛍光タンパク質で標識されたゼブラフィッシュを用いて、腸・肝臓・脾臓の臓器血管の起源となる subintestinal vein (SIV) の形成プロセスを蛍光ライブイメージングにより解析した。その際、SIV リモデリングにおける血流の役割を解析するため、トリカインや BDM などの薬剤処理や *tnnt2* のノックダウンにより血流を停止させた。創傷治癒過程の血管新生におけるペリサイトの役割を明らかにするため、ニトロ還元酵素/メトロニダゾールシステムを利用してペリサイトをコンディショナルに除去可能なゼブラフィッシュを樹立し、ペリサイト存在下及び非存在下における、創傷治癒に伴う血管新生を蛍光ライブイメージングにより解析した。

**【結果】**本研究により、血流に起因する内腔圧は、血管枝の退縮を誘導することで、SIV 形成時の血管リモデリングを惹起し、機能的な SIV 形成に寄与していることが示された。また、創傷時血管新生において、血流に対して下流側の損傷血管は、一方向性に伸長し上流損傷血管と吻合することで損傷血管を修復すること、また、この下流損傷血管の一方向性の伸長にはペリサイトが関与することを明らかにした。

血流に起因する内腔圧は腸血管 (SIV) のリモデリングを誘導する

