

2024 年度
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

研究担当者	高野 晴子
研究機関名	日本医科大学
所属部署名	病態解析学部門
役職名	教授 (ポストアップ)
研究課題名	血管内皮細胞を基軸としたメカニカルシグナルによる肺胞形成メカニズムの解明
研究実施期間	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

近年、血管内皮細胞には臓器ごとに異なる性質を示す「臓器多様性」が備わっていることが知られている。肺には肺胞機能に特化した aCap と呼ばれる血管内皮細胞が新規に同定された。aCap は通常の内皮細胞と比較して、扁平巨大な形態で、ガス交換に関わる遺伝子を発現し、積極的に肺胞の機能維持、再生に関与していると予想されるが、aCap の発生機序および肺胞形成機構における役割については全く不明である。

私たちはこれまでに血管内皮細胞特異的 *Rap1a/b* ダブルノックアウトマウス (*Rap1^{iECKO}*) を用いて、出生後の肺胞形成には血管内皮細胞の *Rap1* が必須であることを明らかにした [*Nat. Commun.* 15, 1622 (2024)]。Rap1 は Ras ファミリーに属する低分子量 G 蛋白質であり、Integrin 複合体や Cadherin を介した細胞-基質接着や細胞間接着を促進することが知られている。私たちは、血管内皮細胞の Rap1 が Integrinβ1 を細胞内から構造変化を促す(インサイドアウト)シグナルにより活性化し、コラーゲン IV との親和性を高め、基底膜形成を促進し、肺胞の形成を促進することを明らかにした。

さらに、肺胞の形成が開始される発生期シングルセル RNA シークエンスデータ(胎生 16.5-18.5 日)を用いて Rap1 発現細胞を解析したところ、Rap1 が肺胞特異的な aCap に発現していることがわかった。そこで aCap の誘導がみられる胎生 17.5 日において、Rap1 および Integrinβ1 の内皮細胞特異的ノックアウトマウスを解析したところ aCap の発生が抑制されることが明らかになった。したがって、内皮細胞の Rap1-Integrinβ1 経路が aCap の発生を促進する可能性が示された。今後は上記機構を応用した aCap の試験管内誘導を実現し、医療応用へと展開していく予定である。