



宮崎大学
University of Miyazaki



熊本大学
Kumamoto University

令和 7 年 7 月 25 日

血管が管をつくりながら枝を伸ばすしくみを解明 —周りの硬さと血管内圧との力バランスの重要性—

宮崎大学医学部機能制御学講座血管動態生化学の花田保之助教、西山功一教授を中心とした研究グループは、血管を新しくつくる血管新生^{*1}において、血管基底膜^{*2}による血管周囲の硬さと、血流によってもたらされる血管内圧^{*3}との力バランス^{*4}が、管腔構造をつくりながら血管の枝を伸長するために重要であることを発見しました。本研究は、著者らが熊本大学国際先端医学研究機構（IRCMS）所属時に開始し、宮崎大学への研究室移転後継続して行ったものです。本研究成果は、英国科学誌「Nature Communications」に、2025 年 7 月 28 日（月）18 時（日本時間）にオンライン版で掲載されます。

【発表のポイント】

- 血管新生では、管腔（血液が通るための管状の構造）がつくられながら血管の枝が伸びます。しかし、「血管の伸び」と「管腔をつくる」という異なる 2 つの現象が、どのように関係して血管新生が制御されているのかは不明でした。
- 本研究では、血管新生と、血流によってもたらされる血管内圧の両方を、微小流体デバイス^{*5}上で再現する試験管内モデルのライブイメージング解析^{*6}を独自に開発しました。この解析法を用いて、管腔形成後、血管内圧の上昇に伴って血管の拡張が起きると、血管内皮細胞^{*7}の移動が減速・停止し、血管の伸びが遅れる現象を発見しました。
- しかし、正常な血管新生においては、血管周囲に適切に血管基底膜がつくられることで血管周囲が硬くなり、その結果、管腔形成に伴う血管の過剰な拡張が抑えられ、血管の伸びが滞りなく進むことも明らかになりました。さらに、マウス網膜血管新生モデル^{*8}を用いた生体内解析と併せて、血管基底膜形成を介した「力バランス」の制御においては、ペリサイト（血管周囲細胞）^{*9}が重要な役割を果たすことが明らかになりました。これによりペリサイトによる新たな新生血管制御機構が示されました。
- これらの結果は、血管を取り巻く力学的な環境が適切に構築されることで、血管の伸びと管腔構造の形成が統合され、両立できるようになるという、新たな血管を作るしくみを示すものです。本研究の成果は、臓器の発生・発達における力学的な環境の重要性を示唆し、がんなどの不適切な血管新生を背景とする疾患において、血管新生を標的とした新たな治療戦略の開発に貢献するものと期待されます。

【背景】

血管は、我々の体内の組織にくまなく張り巡らされており、全身に血液を送るためにとっても重要な器官です。血管が体の各組織で適切にネットワークを作ること、我々の生命の維持に不可欠です。一方、癌や炎症性疾患のように、不適切に血管網がつくられることで病気が発症、悪化してしまうこともあります。

本研究グループは、血管網が適切に作られるメカニズムを明らかにするため、血管新生と呼ばれる現象に着目して研究を行いました。血管新生とは、すでに存在する血管から新たな血管が出芽し、それが伸びて新しい血管網がつくられる現象です。生命が誕生、成長して体の組織や臓器がつくられる時はもちろん、我々の体がつくられた後にも生じ、例えば、創傷後の組織修復（創傷治癒）とともに、壊された血管ネットワーク自体も血管新生により修復されることが知られています。

血管新生がどのように制御されて新しい血管網が作られ、そして維持されるのかという問題は、血管の研究においてとても重要な課題です。VEGF（血管内皮細胞増殖因子）^{*10}をはじめとした血管新生因子による化学的な制御メカニズムは、従来から研究されています。近年はこれに加えて、血流などによる力の刺激も血管新生に影響を与えることが、少しずつ明らかになってきました。本研究グループもこれまで、日本医科大学の福原茂朋教授らのグループと共同して、創傷後に血管に異常な血管内圧が加わる上流側の血管からは、血管新生による血管修復が生じないことを明らかにしました（*Nat Commun* 13(1):2594, 2022）。しかし、我々の体がつくられる際の正常な血管新生において、血流による血管内圧の上昇が血管新生にどのような影響を与えているのか謎でした。

血管新生においては、血管が伸びるのとほぼ同時に、その内部には管腔がつくられ、そこにはすぐに血流が入り込めます。つまり、血流による血管内圧は、生理的状態の正常な血管新生においても新生血管に付与され、何らかの影響を与えていると考えられます。血管新生において血管が伸びる際には、血管を構成する血管内皮細胞の集団が協働して血管を伸ばす方向に移動します。一方、管腔構造は、血管内皮細胞が血管の内側と外側を区別し、適切に変形することで作られます。血管の伸長と管腔構造の形成という異なった現象が同時期に、どのように関係し合って血管新生が進むのかについても、これまでほとんどわかっていませんでした。本研究では、この問題を解く鍵として、血管の内側（血管内圧）と外側（血管周囲基質の硬さ）の力のバランスに着目しました。

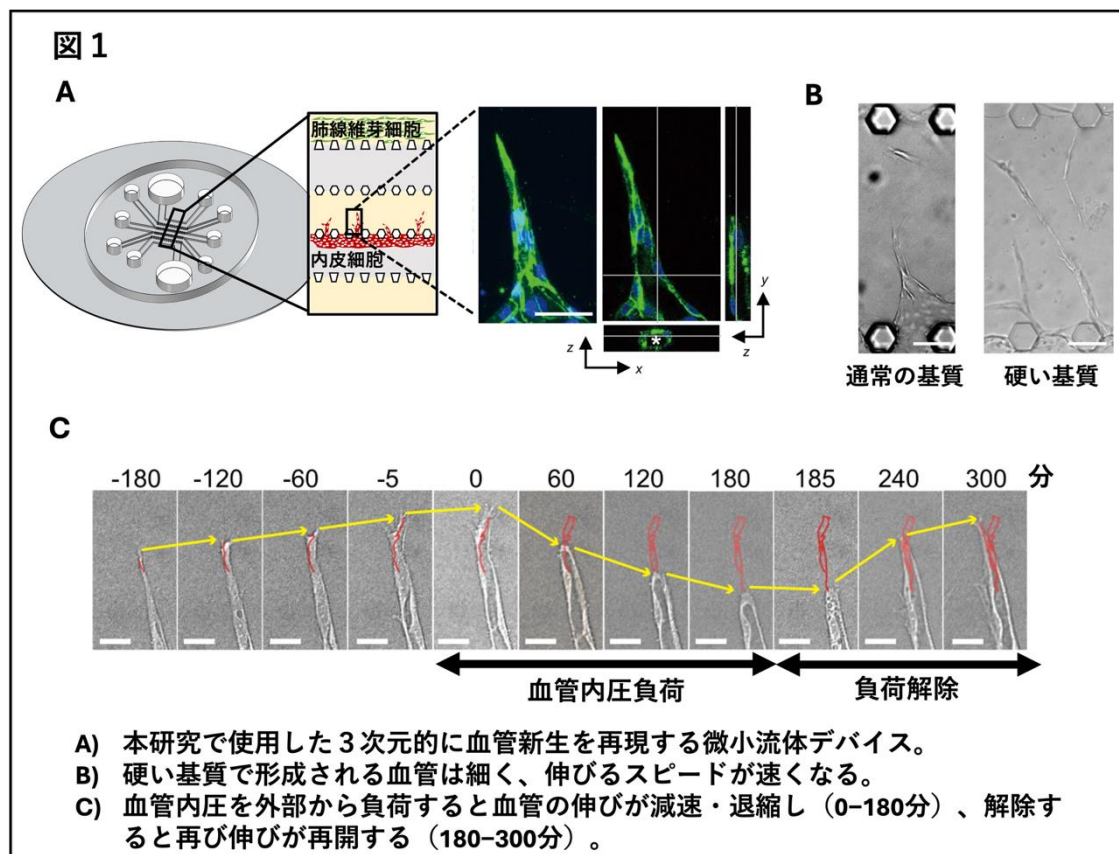
【成果】

血管新生における血管の伸びと管腔構造の形成の関係性を明らかにするため、本研究グループは、独自の実験系を構築しました。この実験系では、微小流体デバイスを用い、その内部で血管内皮細胞を培養することにより、3次元的に血管新生を再現することができます（図1A）。また、培地による静水圧^{*11}を血管内腔に加えることで、血流によってもたらされる血管内圧をも再現できます。さらに本研究では、この実験系を用いたライブイメージン

グ解析にて、時間経過とともに血管の伸びる様子、管腔構造ができる様子、血管内皮細胞が移動する様子を、すべて同時に観察する手法を新たに確立しました。この方法を用いることで、管腔構造が形成された直後に、その近傍の血管内皮細胞の移動が減速し、血管の伸びが遅くなる現象が明らかになりました。

新しく作られつつある血管の内部に新たな管腔が形成されると、そこには血液の流入などにより血管内圧が加わります。血管内圧の上昇は、血管を拡張するように働きます。微小な血管が血管内圧の上昇によってどの程度拡張するかは、血管周囲の環境（血管周囲基質）の硬さによって決まることが、約 60 年前に、少なくとも理論的に示されていました。本研究ではこの考察に則り、上記の微小流体デバイスを用いた実験系において、人工的に血管周囲の基質を硬くして血管新生を再現しました。すると、硬い基質内では血管が細く保たれ、血管内皮細胞の移動スピードとともに血管の伸びるスピードが速くなることがわかりました（図 1 B）。さらに、外部から血管内圧を増減させることで血管を人工的に拡張させたりそれを解除したりすると、それに連動して血管内皮細胞の動きと共に血管の伸びが遅くなったり再び速くなったりすることが示されました（図 1 C）。これらの結果から血管の拡張が力学的に影響し、血管の伸びが遅くなるという、両者の因果関係が明らかになりました。

以上で示された血管の伸びと管腔構造形成に伴う血管の拡張の関係が、実際の生物の中でどのように制御されているかを明らかにするため、本研究ではペリサイトと呼ばれる細胞に着目しました（図 2 A）。ペリサイトは、毛細血管^{*12}の周囲に血管を取り巻くように存



在する細胞で、血管の成熟・安定化に寄与することが知られていますが、血管新生においてどのような役割を果たすかは、詳しく分かっていませんでした。本研究では、微小流体デバイス内で血管内皮細胞とペリサイトを一緒に培養することで、血管が細く保たれ、血管の伸びるスピードが速くなることがわかりました（図2 B 上）。逆に、新生仔マウスの網膜でペリサイトを人工的に除いた状態で血管新生を観察すると、管腔が拡張し、血管の伸びるスピードは遅くなっており、微小流体デバイスの実験と同様の結果が認められました（図2 B 下）。

さらに、ペリサイトは、4型コラーゲンによる血管基底膜形成を促進することで、血管を周囲から力学的に補強する役割を持っていることがわかりました（図2 C）。これにより、ペリサイトが共存する環境で伸びる血管は、血管基底膜が適切に形成されて血管周囲の硬さが補強されることでバリアのように働き、管腔形成時にも血管が過剰に拡張せずに、ちょうどよい細さに保たれること、そして、それにより血管内皮細胞の移動スピードが維持され、血管がスムーズに伸びることができるという新たなしくみが明らかになりました。

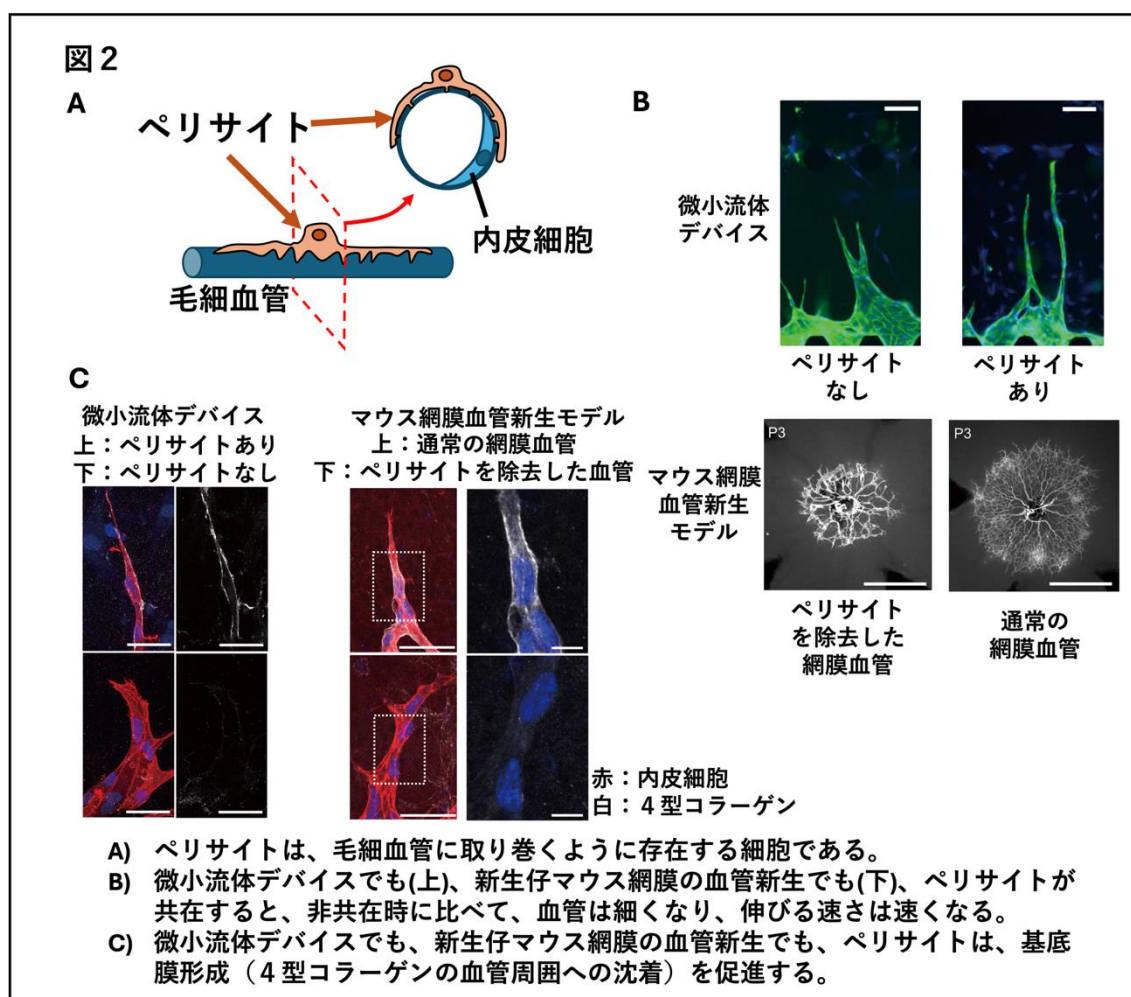
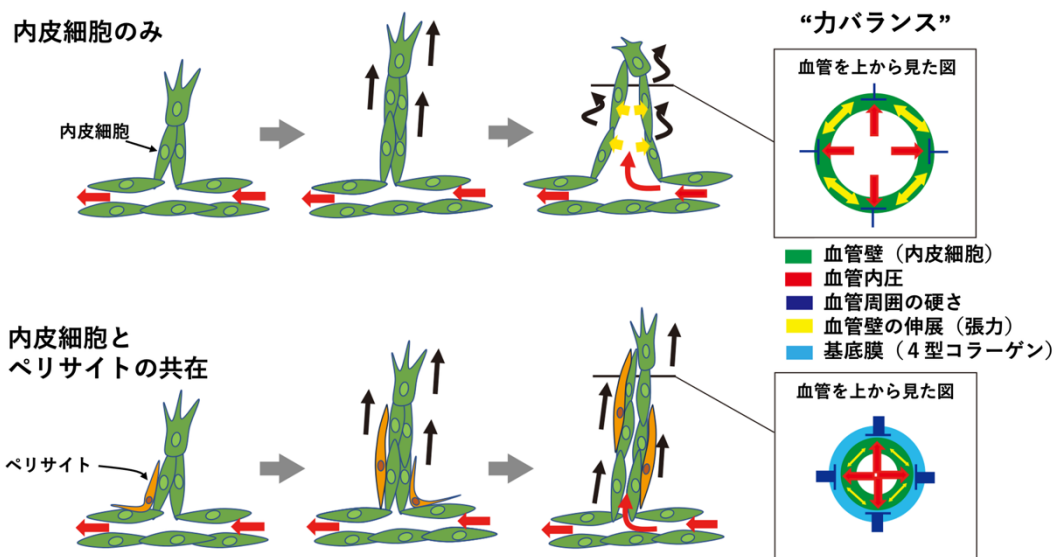


図3
ペリサイトによる血管基底膜形成促進を介した
生体力学的な血管新生の制御機構



【展望】

本研究は、「管腔形成に伴う血管拡張が血管周囲基質の硬さによって適切に制御されて、血管伸長がスムーズに行われる」という血管新生を制御する新たなしくみを明らかにしました。さらに、血管周囲細胞であるペリサイトが、血管基底膜の形成を促進することで、このしくみを利用して血管新生を制御していることも明らかになりました（図3）。これらの結果から、血管の伸びと管腔構造の形成という、一見別の現象が、血管周囲基質の力学的性質により統合的に制御されているという、血管新生の背後にある一般原理の一つを解明することができました。この成果は、単に血管新生の制御機構やペリサイトの役割を明らかにしたのみならず、その他の器官や組織の形成においても、細胞だけでなく、それを取り囲む環境（細胞外基質）やその力学的な性質が重要な役割を果たしている可能性を示唆するものです。

本研究では、血管の内側（血管内圧）と外側（血管周囲基質の硬さ）の力学的なバランスを適切に保つことで、血管新生がスムーズに進むことを示しました。これは逆に捉えると、そのバランスが崩れたときには、適切に血管が形成されないということを推測させます。実際、血管が損傷して切れたときには、その動脈側は血管内圧が高いため血管伸長がほとんど起こらず、主に静脈側から血管伸長が進んで、血管が修復されることが知られています。またある種の腫瘍組織では、通常の組織より硬い、あるいは血管外の圧力（組織内圧）が高く、血管の伸びが亢進した異常な血管新生が起こることが知られていて、その疾患の予後悪化につながることを示唆されています。これらの事実は、血管内圧や血管周囲基質の硬さ・圧力を人工的に制御し、血管内外の力バランスを適切な状態にする、ある

いは崩すことで疾患を治癒に導くという、異常な血管新生が関与する病気に対する新たな治療戦略の創生を期待させるものです。

【補足説明】

*1 血管新生

血管形成の過程には大きく 2 つの種類があり、脈管形成および血管新生と呼ばれる。脈管形成は、血管のない時期に新たな血管が形成される現象であるのに対して、血管新生は、既存の血管から新しい血管が出芽して伸長し、新たな血管網を形成する現象である。

*2 血管基底膜

正常な血管のほとんどは、基底膜と呼ばれる薄い層状の構造で包まれている。血管基底膜は、おもに 4 型コラーゲン、ラミニン、ニドジェンなどのタンパク質によって構成される。

*3 血管内圧

血管内を満たす血液により生じる水圧や、心臓のポンプ機能により血液が血管内に送り込まれることにより生じる血管内の圧力。

*4 カバランス

血管は、血管内圧と血管の外側の圧力、血管壁にかかる張力が釣り合うことで、管状のかたちが維持される。この釣り合いを、ここではカバランスと呼んでいる。血管内圧が上昇した場合、血管の外側が硬ければ、血管拡張が小さな程度でバランスの取れた状態になる。逆に血管の外側が軟らかいと、血管が大きく拡張してバランスの取れた状態になる。

*5 微小流体デバイス

微小な流路を人工的に作成し、そのなかで液体や細胞を制御する技術。本研究では、独自に設計開発した流路内に、内皮細胞、肺線維芽細胞などの細胞と、フィブリンーコラーゲンゲル、培地を入れることで、血管新生を 3 次元的に再現する実験系を使用した。

*6 ライブイメージング解析

顕微鏡を用いて細胞を生きた状態のまま連続的に撮影し、細胞の動きや組織の成長過程を追跡する実験解析方法。

*7 血管内皮細胞

血管の内側（内腔）を一層で覆うように裏打ちする細胞。血管を構成する代表的な細胞である。

***8 マウス網膜血管新生モデル**

マウスの網膜は、出生直後から血管の形成が開始することが知られており、生体内での血管新生の評価モデルとして用いられる。

***9 ペリサイト**

内皮細胞によって構成される毛細血管に覆うように存在する細胞（図 2A）。その被覆の程度は、臓器によって大きく異なることが知られている。

***10 VEGF(血管内皮細胞増殖因子)**

血管新生を促す代表的なタンパク質。内皮細胞の移動、増殖などに影響を与える。

***11 静水圧**

静止した流体内で重力により生じる圧力。

***12 毛細血管**

全身で最も細い血管で、各組織でガス・栄養物質・老廃物の交換の場となる。主に 1 層の内皮細胞と基底膜で構成され、これにペリサイトが覆うように存在する。

【研究助成】

本研究は、科学技術振興機構(JST)・戦略的創造研究推進事業(CREST)「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」(JPMJCR14W4)、日本学術振興会(JSPP)・科学研究助成事業・基盤研究(B)(19H04446、24K03267)；挑戦的萌芽研究(26670394)；基盤研究(C)(16KT0173)；研究活動スタート支援(2K20743)、内藤記念科学奨励金・研究助成、アステラス病態代謝研究会・研究助成、ノバルティス研究奨励金、テルモ生命科学振興財団・研究助成、先進医薬研究振興財団・循環医学研究助成、中谷財団・開発研究助成、コスメトロジー研究助成、上原生命科学財団・研究助成、高松宮妃癌研究基金・研究助成金、第一三共生命科学振興財団・研究助成の支援を受けて実施されました。また、熊本大学、名古屋市立大学、日本医科大学、名古屋大学との共同で行ったものです。

【論文情報】

・論文タイトル

Biomechanical control of vascular morphogenesis by the surrounding stiffness

・著者名

Yasuyuki Hanada^{1, 2, 3}, Semanti Halder¹, Yuichiro Arima², Misato Haruta¹, Honami Ogoh¹, Shuntaro Ogura⁴, Yukihiro Shiraki⁴, Sota Nakano¹, Yuka Ozeki¹, Shigetomo Fukuhara⁵, Akiyoshi Uemura⁴, Toyoaki Murohara³, Koichi Nishiyama^{1, 2, 6, *}

(*責任著者)

・所属

¹ Laboratory for Vascular and Cellular Dynamics, Department of Medical Sciences, University of Miyazaki, Miyazaki, Miyazaki 889-1692, Japan.

² International Research Center for Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Kumamoto 860-0811, Japan.

³ Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi 466-8560, Japan

⁴ Department of Retinal Vascular Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Aichi 467-8601, Japan

⁵ Department of Molecular Pathophysiology, Institute for Advanced Medical Sciences, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8602, Japan.

⁶ The Frontier Research Center, University of Miyazaki, Miyazaki, Miyazaki 889-1692, Japan.

・雑誌名

Nature Communications

DOI: 10.1038/s41467-025-61804-z

・URL

<https://www.nature.com/articles/s41467-025-61804-z> (報道解禁日以降)

【取材に関する問合せ先】

宮崎大学 企画総務部総務広報課

TEL : 0985-58-7114 e-mail : kouhou@of.miyazaki-u.ac.jp

熊本大学 総務部総務課広報戦略室

TEL : 096-342-3269 e-mail : sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp

【研究に関する問合せ先】

宮崎大学医学部 機能制御学講座 血管動態生化学

教授 西山 功一

TEL : 0985-85-0985 e-mail : koichi_nishiyama@med.miyazaki-u.ac.jp