

## 秋田大学の研究成果が

### 米国の科学雑誌「Journal of Clinical Investigation」にオンライン掲載

## 血管形成の新規メカニズムを解明

秋田大学大学院医学系研究科 石井聡教授と安田大恭助教らの研究グループは、血液中に含まれる生理活性脂質であるリゾホスファジン酸（LPA）が血管形成に重要な役割を果たすことをメカニズムとともに明らかにしました。今回の発見は、LPA の機能を妨げることにより腫瘍や網膜における病的な血管新生を減らして、がんの進展や失明のリスクを抑えることができる可能性を示しています。

本研究成果は、日本時間 7 月 24 日に米国の科学雑誌 Journal of Clinical Investigation にて発表されました。

全身に広く分布する血管は、血液や酸素、栄養素などを運ぶことに加え、様々な疾患の発症や増悪化に関わっています。既存の血管から新たな管腔形成がおこることを血管新生といいます。血管新生では、様々な刺激に応じて血管内皮細胞が他の細胞と協調して、出芽・伸長・分岐を繰り返しながら、特徴的な血管ネットワークを作ります。成体における病的な血管新生には、腫瘍や網膜の血管新生があります。腫瘍の新生血管は血液や酸素、栄養素などを運ぶことで腫瘍の増大や転移に寄与し、糖尿病網膜症や加齢黄斑変性などの時に現れる網膜の新生血管はもろいために容易に出血を起こして視力低下や失明の原因になります。病的な血管新生には、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）をはじめとした種々の分子が作用すると考えられていますが、メカニズムの全容は明らかになっていません。

LPAは、様々な細胞の表面に存在する複数の受容体を介して多彩な生理機能を発揮します。本研究ではまず、培養ヒト血管内皮細胞にLPAの第4受容体（LPA4）と第6受容体（LPA6）のメッセンジャーRNAの発現があることを突き止めました。そこでLPAでヒト血管内皮細胞のLPA4とLPA6を刺激したところ、両受容体からの細胞内シグナルは協調して働き、血管新生に重要な役割を果たすことが知られる"DLL4"と呼ばれる分子の発現を抑制することを突き止めました。このDLL4の発現制御メカニズムは今回初めて明らかになったものです。この結果を受けて、血管新生におけるLPA4とLPA6の重要性を調べるために、血管内皮細胞特異的にLPA4とLPA6を二重に欠損したマウスを樹立して解析しました。その結果、二重欠損マウスの網膜では新生血管形成の低下が認められ、この異常がDLL4の過剰発現に起因することも併せて示されました。

今回の研究で、血管内皮細胞の LPA4 と LPA6 は協調的に DLL4 の発現を制御し、血管新生を促進することが明らかになりました。このメカニズムを基盤に、病的な血管新生を減らす方法を開発し、「血管新生病」の治療法の確立に将来つなげていきたいと考えています。

発表雑誌:

雑誌名: Journal of Clinical Investigation (オンライン版: 7 月 24 日)

論文タイトル: Lysophosphatidic acid-induced YAP/TAZ activation promotes developmental angiogenesis by repressing Notch ligand Dll4.

著者: Daisuke Yasuda, Daiki Kobayashi, Noriyuki Akahoshi, Takayo Ohto-Nakanishi, Kazuaki Yoshioka, Yoh Takuwa, Seiya Mizuno, Satoru Takahashi, Satoshi Ishii\*  
(\*corresponding author)

DOI 番号:

<https://doi.org/10.1172/JCI121955>

【お問い合わせ先】

秋田大学大学院医学系研究科

生体防御学講座 教授

石井聡

E-mail: [satishii@med.akita-u.ac.jp](mailto:satishii@med.akita-u.ac.jp)

TEL: 018-884-6089