

図1 血管の発生過程
中胚葉におけるFlk1陽性細胞(血球血管芽細胞・血管前駆細胞)の出現→(動静脈)前駆細胞による原始血管叢の形成(脈管形成)→既存血管からの血管新生→壁細胞による裏打ち構造の形成(血管成熟・リモデリング)→静脈からのリンパ管萌出→血管の多様化

葉前駆細胞とも考えられる。しかし一方で、ニワトリウズラのキメラ実験を中心に、血管や血球、心筋への運命決定は中胚葉レベルの段階で決定しているとの報告もあり、今なおFlk1陽性細胞をはじめとする血管細胞の起源および分化プロセスについては不明な点も多い。近年、Flk1のより上流のシグナル・分化制御機構に関する研究が種々行われている。中胚葉からFlk1の発現に至る過程において、Etsファミリー転写因子であるEtv2とフォークヘッドファミリーのFoxc2が協調的に作用

し、内皮細胞系列への運命決定を行っていることが報告された¹⁰⁾。Fox:Etsモチーフと名づけられた、近接したFoxc2とEtv2結合配列は、Flk1, Tie2, Tall, Notch4, VE-カドヘリンなど血管内皮分化に関与する遺伝子群に認められ、また、同モチーフを含むLacZトランスジーンは血管内皮特異的発現を示すことから、Foxc2およびEtv2が内皮細胞分化の中心的役割を果たしている可能性が示唆される¹¹⁾。Etv2は、血管多様化の進行するマウス胎生9.5日では発現が減弱し、胎生10.5日にはほぼ

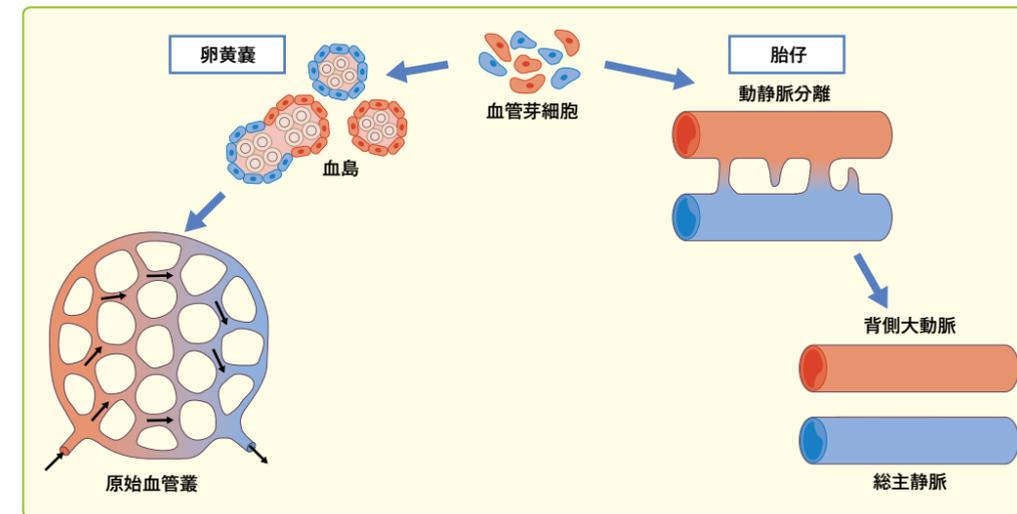


図2 脈管形成(文献¹⁾より引用改変)
卵黄嚢においては、中胚葉由来の血管芽細胞が集まり血島と呼ばれるクラスターを形成する。血島の内側の細胞は血球に、外側の細胞は内皮細胞に分化すると考えられている。胎仔においては血管芽細胞の集簇と動静脈分離により血管が形成される。

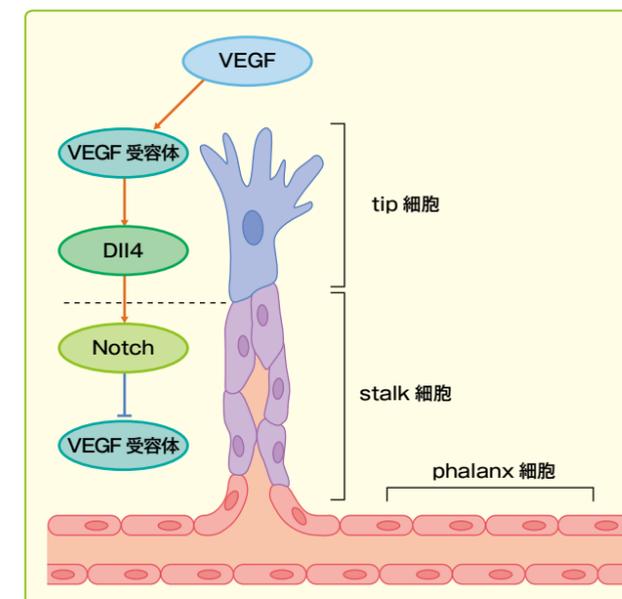


図3 血管新生(文献¹⁾より引用改変)
既存の血管から新たな血管を形成する過程が血管新生である。萌出型血管新生においては、先端にVEGF受容体を高発現し遊走能が高いtip細胞が存在し、その後にstalk細胞があり既存血管(phalanx細胞)と接続される。tip細胞はNotchリガンドのDll4を発現し、stalk細胞のNotchに作用してstalk細胞のVEGF受容体発現を抑制する(側方抑制様の作用)。しかし、tip細胞は次々と新しく入れ替わっており、その制御は動的である。
VEGF:血管内皮細胞増殖因子

消失することから、血管形成の早期に特異的に作用していることが強く示唆される。Etv2ノックアウトマウスは、血管発生および血球発生欠損により胎生致死となる¹²⁾。また、早期血管マーカーであるFlk1, CD31, Tie2などがEtv2欠損により消失することが報告されている。さらに最近、Etv2が早期中胚葉の血管血球系へのコミット

メントに関与していることも報告された¹³⁾。すなわち、Flk1(+)/PDGFα受容体(+)¹³⁾の早期中胚葉からFlk1(+)/PDGFα受容体(-)の血管中胚葉となり血球内皮分化能が賦与される過程をEtv2が担っており、Etv2欠損細胞ではFlk1陽性細胞は出現するがその先の血球内皮分化が阻害されていた。筆者らは、ES細胞血管分化系(後述)を用いてEtv2のさらに上流の発現制御機構を検討し、プロテインキナーゼA(protein kinase A; PKA)の活性化によりcAMP responsive element(CRE) binding protein(CREB)がEtv2遺伝子のCREに結合してEtv2遺伝子発現を増加させ、血球内皮分化の開始に働いていることを示した¹⁴⁾。Etv2はFlk1をはじめとする数々の血球・内皮分化に関与する遺伝子群の発現を誘導するが、片岡らの論文¹³⁾ではVEGFが逆にEtv2の発現を増加させる可能性も示されており、こうした一群の遺伝子の相互作用とポジティブフィードバックによる発現増強機構が、内皮血球系への運命決定を行っているものと考えられる(図4)¹⁴⁾。

ES細胞からの血管細胞の分化

筆者らはマウスES細胞を用いて、心血管細胞の系統的分化および血管形成の初期過程を培養下に再現でき