

研究成果

<p>サブテーマ名：新規血管構成細胞分化誘導因子を用いた血管再生療法の開発</p> <p>小テーマ名：マウス長鎖 cDNA クローン及びそれがコードする蛋白質に対する抗体並びに情報を用いたマウス血管細胞分化誘導遺伝子の研究 (H15. 3～)</p>
<p>テーマリーダー：(財) 先端医療振興財団、特別研究員、岡田 光浩</p> <p>研究従事者：(財) 先端医療振興財団、客員研究員、植村 明嘉 (財) 千葉県産業振興センター、共同研究員、古閑比佐志</p>
<p>研究の概要、新規性及び目標</p> <p>① 研究の概要</p> <p>H14 年度末から千葉県地域結集型共同研究事業 (かずさ DNA 研究所) と共同研究を開始した。千葉県地域結集から提供されたマウス長鎖 cDNA データベースと当方の ES 細胞遺伝子発現データベースを利用した解析システムは、千葉県地域結集所有の mKIAA 遺伝子群の中から、複数の mKIAA 遺伝子が血管分化過程に関与することを見出した (<i>in silico</i>)。</p> <p>② 研究の独自性・新規性</p> <p>目的の異なるデータベース (マウス ES 細胞遺伝子発現データベースと千葉県所有のマウス長鎖 cDNA データベース) の相互利用による新規機能分子の同定は、データベースに登録されている既存の分子に新たな生物的注釈を情報として付与し、新たな分子機能を推察・探索する技術であるバイオインフォマティクスの本質的な方向性として注目に値する。</p> <p>③ 研究の目標 (数値目標等をあげ、具体的に)</p> <p>血管細胞移植による新規血管再生療法の確立または応用に役立つ分子ターゲットを同定する。</p>
<p>研究の進め方及び進捗状況 (目標と対比して)</p> <p>千葉県地域結集から提供されたマウス長鎖 cDNA データベースと当方の ES 細胞遺伝子発現データベースを利用したデータ解析システムは、千葉県地域結集所有の mKIAA 遺伝子群の中から、複数の mKIAA 遺伝子が血管分化過程に関与することを見出した (<i>in silico</i>)。</p> <p>このうち、mKIAA0620 塩基配列をプローブとして用いた <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法により、新生仔マウスに於ける網膜血管新生が惹起する際に、その血管新生の広がり先導するがごとく新生血管にそって mKIAA0620 遺伝子発現、及び血管形成後には該遺伝子発現の消長が起こっていることを示し、mKIAA0620 遺伝子発現が網膜血管新生過程に関与する可能性を見出し、この遺伝子の機能解析のため、完全長 cDNA をクローニングした。DNA シークエンシングの結果、完全長 cDNA 塩基配列情報からその遺伝子がコードする蛋白質の分子構造予測 (<i>in Silico</i>) を行った結果、細胞膜タンパク質であると予測できた。この分子が実際に血管増殖・分化プロセスに関与する機能分子かどうかについて新生仔マウス網膜血管新生モデルで評価した。</p> <p>キメラタンパク質は、遺伝子組換え技術を利用して、この分子の細胞外領域とヒト IgG-Fc 部位を融合した mKIAA0620-IgG1Fc 融合蛋白質を作製・精製し、この融合蛋白質を網膜において血管新生が活発にみられる生後 1 週以内の新生仔マウス眼内部に注入したところ、数時間後には網膜新生血管内皮細胞の糸状足形成に変化が認められ、さらにその数日後には網膜血管網の正常な構築が著しく障害されていることを見いだした。これに対し、IgG1Fc 蛋白質のみの眼内注入では全く変化がみられなかった。これらの実験結果から、mKIAA0620 膜外可溶性蛋白質がそれと相互作用すると仮定されるリガンドと結合して、そのリガンドの働きを中和することにより正常な血管新生を阻害していることを示すことに成功した。また、この阻害実験の結果は、この分子が網膜血管新生において新生血管内皮細胞の糸状足形成過程に重要であることを示した。</p>

主な成果

具体的な成果内容：mKIAA 0620 遺伝子完全長 c DNAクローニングと該当分子の機能解析による血管新生過程に関与する機能分子としての証明。

特許件数：出願 1 件

論文数：0

口頭発表件数：0

研究成果に関する評価

1 国内外における水準との対比

両データベースと研究リソースは、国内オリジナルである。独立に存在する情報および研究リソースを有効活用し、既存リソースに付加価値を付与することは、ポストゲノムの研究方針として重要であり、今回の成功例は、その他のリソース所有機関とも将来ネットワークを作ることで相加または相乗効果を挙げる可能性を示した。

2 実用化に向けた波及効果

治療薬または関連技術へ直接利用・応用できれば、該当分子の疾患ターゲットにより、市場規模が異なるが、バージャー病やASOまたは糖尿病など血管病変を伴う合併疾患の市場が想定できる。しかし、抗体や組換えタンパク質の試薬としての販売で当面の利益は得られると予想できる。

残された課題と対応方針について

研究の継続とヒト疾患モデルでの有効性の検証

	J S T 負担分 (千円)							地域負担分 (千円)							合計
	H12	H13	H14	H15	H16	H17	小 計	H12	H13	H14	H15	H16	H17	小 計	
人件費				0	0	0	0					0	0	0	0
設備費				0	0	0	0					4,000	4,000	3,000	11,000
その他研究費 (消耗品費、 材料費等)				7,000	7,271	1,000	15,271					0	0	2,000	2,000
旅費				12	20	160	192					0	0	0	0
その他				0	0	0	0					0	0	0	0
小 計				7,012	7,291	1,160	15,463					4,000	4,000	5,000	13,000