

DNA・抗体マイクロアレイの作製技術開発及びその作製・評価

3の1の⑧（フェーズⅡ）（J1）

血管新生に関わる KIAA 遺伝子並びに KIAA 遺伝子産物の解析

（財）千葉県産業振興センター（非常勤研究補助員）森谷 純治

（主任研究員）古閑比佐志

（研究開発指導者：千葉大学大学院 医学研究院 循環病態医科学 教授 小室一成）

### 【目的と概要】

血管新生には、様々な血管増殖因子やその阻害物質が関与している。これらの因子を用いて血管新生を促進することによって、新たな虚血性心血管疾患治療の開発が期待されている。また、その阻害物質を用いて、抗腫瘍治療の開発も期待されている。我々はこれまでに、心血管再生医療の開発に取り組み、末梢血単核球を用いた血管再生療法（Lancet 2004; 364: 1098, Circ Res. 2006; 98: 1194-1202, Curr Pharm Des 2006; 12: 557-563）や、サイトカインによる心筋梗塞治療（Nat Med. 2005; 11: 305-311）を確立した。本研究では、これまでの経験を生かし、血管発生過程で発現が大きく変化する KIAA 遺伝子に注目し、血管新生に対する役割を検討することによって、新たな治療ターゲットの開発を目指すことを目的とした。以下に、これまでの研究成果の概要について紹介する。

### 【研究成果の概要と今後の取り組み】

KIAA 遺伝子産物の Fc キメラタンパクを作成し、精製した。それを用いて、ウサギポリクローナル抗体の作成を行った。ウェスタンブロット解析によって、抗体が精製タンパクを認識しうることが確認された。虚血組織における KIAA 遺伝子産物の発現を調べるために、本抗体を用いた免疫染色を行った。その結果、KIAA 遺伝子産物の発現は、虚血の特に強い部分の新生血管に認められることがわかった。

KIAA 遺伝子産物の血管新生に対する役割を調べるために、培養系システムにて検討した。VEGF の存在下で、KIAA 遺伝子産物の Fc キメラタンパクを投与すると、培養内皮細胞の tube formation は促進されたことから、KIAA 遺伝子産物の活性化は、血管新生抑制的に働いているものと考えられた。

しかし、マウス虚血肢モデルに KIAA 遺伝子産物の Fc キメラタンパクを投与しても、培養系のアッセイシステムでみられた作用は明らかでなかった。

そこで、虚血肢における発現をより持続的にするために、KIAA 遺伝子産物の Fc キメラタンパクをコードした発現ベクターを作成した。その発現ベクターを VEGF の発現ベクターと同時に虚血肢に投与すると、VEGF 単独治療群に比べて、血流の回復や新生血管数の増加が有意に改善していることがわかった。逆に、VEGF 遺伝子と KIAA 遺伝子産物のリガンドを発現するベクターをマウスの虚血肢に同時に導入すると、VEGF 遺伝子導入による血管新生が有意に抑制されることがわかった。以上の結果より、KIAA 遺伝子産物の活性化は VEGF による血管新生シグナルに対してネガティブに働き、その抑制は新たな血管再生治療のターゲットとなりうると考えられた。今後はさらに、異なったモデルにおいてもその効果を検証し、その作用機序についても検討していく。

### 【特許の出願】

該当なし

### 【論文】

該当なし