

担癌マウスを用いた癌血管新生阻害 in vivo 評価系の開発

千葉大学 大学院医学研究院 循環病態医科学 助手（共同研究員）南野 徹
教授（共同研究員）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。しかし、今後さらなるターゲット分子の開発には、その効果を正確にアッセイする系が不可欠である。本研究では、癌血管新生阻害薬の開発のために、in vivo における正確な評価系を確立することを目的とした。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 遺伝子産物が癌細胞増殖に伴う血管新生に与える影響を調べるために、まず、S180 ザルコーマ細胞をヌードマウスに移植する実験系を確立すること目標とした。まず、S180 ザルコーマ細胞を培養することにより、移植実験に必要な十分量の細胞を増殖させることができた。2 百万個の細胞をヌードマウスの腋窩に移植し、2 週間目に屠殺して病理学的検討を行ったところ、血管の豊富な腫瘍組織が構築されていることを確認することができた。また、その血流をレーザードップラーで測定することができた。

次に、確立された評価系を用いて、既存の血管新生促進因子や抑制因子の効果を評価できるかについて検討した。血管新生促進因子として VEGF の投与を行ったところ、腫瘍組織の増大とともにレーザードップラーによる血流の増大を確認することができた。血管新生抑制因子として soluble Flt-1 をコードしたアデノベクターを投与して、その効果をみると、腫瘍組織の縮小とともにレーザードップラーによる血流の減少を確認することができた。

これまでの癌血管新生阻害の評価系は、主に病理学的なアプローチであったため、時間経過を観察することが困難であった。それに対して、本研究で開発された評価系は、非侵襲的な方法をとるため、経時的観察が可能である。今後はこの評価系を用いて、KIAA 遺伝子から血管新生調節因子の候補遺伝子をスクリーニングしていく。

【特許の出願】

該当なし

【論文】

該当なし