

## 別紙5 (補足資料)

サブテーマ名：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 小テーマ名：血管新生に関わる KIAA 遺伝子並びに KIAA 遺伝子産物の解析
サブテーマリーダー（所属、役職、氏名）千葉県産業振興センター（研究員）今井一英 小テーマリーダー（所属、役職、氏名）（主任研究員）古閑比佐志 研究従事者（所属、役職、氏名）千葉県産業振興センター（主任研究員）古閑比佐志、（特別研究補助員）森谷純治 （研究開発指導者：小室一成）
研究の概要、新規性及び目標 ①研究の概要 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。本研究では、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。  ②研究の独自性・新規性 本研究テーマで検討するKIAA遺伝子は、これまでに、血管新生因子としての解析がほとんどなされておらず、治療ターゲットとしての開発研究は、全く新規のものである。  ③研究の目標（フェーズ毎に数値目標等をあげ、具体的に） フェーズⅠ（H14-H15）：該当しない フェーズⅡ（H16-H18）：KIAA遺伝子が、血管新生促進因子として働くか、あるいは抑制的に働くかについて、マウス虚血肢モデルと、培養系血管新生アッセイモデルを用いて検討する。虚血組織における内因性のKIAA遺伝子やそのリガンドの発現を検討し、虚血に対する病態生理学的意義を検討する。 フェーズⅢ（H18. 11.25事業完了日以降）：KIAA遺伝子あるいはそのリガンドを用いた新たな血管新生治療を開発する。
研究の進め方及び進捗状況（目標と対比して） (1) KIAA遺伝子の精製タンパクを作成し、それに対する抗体を作成した。その抗体を用いて、虚血組織におけるKIAA遺伝子の発現を検討した。 (2) KIAA遺伝子のFcキメラタンパクを用いて、培養系血管新生アッセイとマウス虚血肢モデルにおいて検討した。KIAA遺伝子のFcキメラタンパクをコードする発現ベクターを作成し、マウス虚血肢モデルにおいて、その遺伝子導入効果を検討した。KIAA遺伝子産物のリガンドを発現するベクターも作成し、マウス虚血肢モデルにおいて、その遺伝子導入効果を検討した。
主な成果 具体的な成果内容： (1) KIAA遺伝子産物に対する抗体を用いて免疫染色を施行したところ、その発現は虚血組織において亢進していた。 (2) KIAA遺伝子のFcキメラタンパクを用いた実験では、培養系血管新生アッセイにおいて血管新生を促進したが、マウス虚血肢モデルにおいてはその効果ははっきりしなかった。それに対して、VEGF遺伝子とKIAA遺伝子のFcキメラタンパクをコードする発現ベクターをマウスの虚血肢に導入すると、VEGF遺伝子による血管新生が促進されることがわかった。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導入すると、VEGF遺伝子導入による血管新生が抑制されることがわかった。 特許件数：0      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

上述のように、本研究テーマで検討するKIAA遺伝子は、これまでに、血管新生因子としての解析がほとんどなされておらず、治療ターゲットとしての開発もされていない。したがって、今回得られた結果は、きわめて新規性の高いものである。

### 2 実用化に向けた波及効果

今後さらに下記の検討が必要であるが、これまでの研究成果は、KIAA遺伝子のFcキメラタンパクを用いた血管新生治療や、逆にKIAA遺伝子産物のリガンドを用いた血管新生抑制治療の開発に役立つと考えられる。

### 残された課題と対応方針について

KIAA遺伝子のFcキメラタンパクをコードする発現ベクターが、他の虚血モデルにおいても有効であることを検討する必要がある。KIAA遺伝子産物のリガンドが、虚血部位においてどのように発現し、どのような役割を持っているかについて、検討を加える。さらに、KIAA遺伝子産物のリガンドが、血管新生抑制的に働くかについて、腫瘍モデルなども用いて検討する。KIAA遺伝子産物のリガンドタンパクを精製し、その作用について培養系血管新生アッセイにおいても検討し、リガンドの作用機序（シグナル伝達経路）を明らかにする。

### 代表的な設備名と仕様 [既存（事業開始前）の設備含む]

J S T負担による設備：なし

地域負担による設備（千葉大学）：血流観察装置、細胞培養装置、動物飼育室、動物実験室など