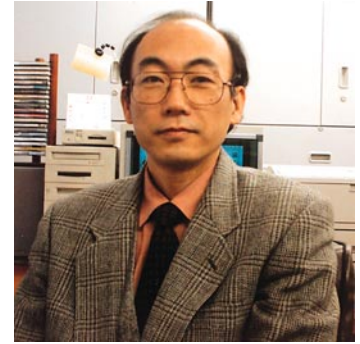


Control of Tissue Vascularity and Its Molecular Mechanism 組織血管化の制御とその分子機構

プロジェクトリーダー 開 祐 司
京都大学 再生医科学研究所 教授



1. 研究の目的

私たちの身体は、それぞれ性格の異なる多様な細胞群が互いに緊密に連絡をとりながら、複雑ではあるものの統御された『細胞社会』を構成することによって成り立っています。急速な高齢化社会の到来と共に、臓器や器官を構成する細胞群や組織間の統御シグナルの変調から派生する慢性疾患への根本的な対処が次世代医療における中心的な課題となっています。血管は臓器や組織の形成とその機能維持に必須で、血管新生異常は個体発生のみならず多くの病態形成とも深く関わりあっています。特に、血管新生病変とよばれる一群の病変はこのような慢性疾患の典型を示しており、糖尿病性網膜症をはじめとする眼内血管新生性疾患や腫瘍血管造成などが含まれています。

近年の分子生物学あるいは発生工学的な研究手法の開発は、血管系の形態形成や血管新生の制御に種々の細胞間シグナル分子が介在することを明らかにしました。このプロジェクトでは、血管網を完備した一つの器官としてとらえ、組織に血管網が張り巡らされる「組織血管化」の現象を組織間相互作用と細胞増殖分化制御の観点から解析することを目指しています。特に、組織血管化制御の『場』を構成する正負の細胞間シグナルの分子機構と、標的となる血管内皮細胞の高次構築の両面から追求することによって、血管新生の制御に基づく新規治療技術の開発へとつながるものとして期待されます。



2. 研究の内容

1) 組織血管化の制御とその分子基盤

からだの隅々まで栄養する血管網は、胎生期の初期に血管内皮細胞の分化と組織化によって作られます。血管の網目から大血管となる部分が心臓系と結合して、まず閉鎖循環系ができます。この血管網の形成には、種々の形成促進シグナルが活躍している事が分っています。臓器の形成では、血管形成と臓器形成が同時に進む場合と、ある程度臓器が発生したあとに血管が侵入する場合があります。骨の形成は、後者の典型です。血管網が発達する間葉系組織は一般に血管侵入も容易に受け入れます。ところが骨が作られる場所では、一旦できた血管網が縮退したあとに、軟骨ができます（軟骨性骨原基）。軟骨組織はそれ自身無血管であるばかりか血管の侵入に対しても強い抵抗性を示します。しかし、軟骨組織に血管侵入抵抗性を与えるシグナルの実体は長らく不明でした。私たちは軟骨に血管新生阻害因子を発見してコンドロモジュリン-I (ChM-I)と命名しました。ChM-Iは無血管軟骨特異的に発現して組織への血管侵入を防いでいますが、軟骨形成が進むと骨原基中央部でChM-Iの発現が消失すると共に血管が侵入します。これが引き金となって軟骨組織は骨に置き換わります（図1）。ChM-Iたんぱく質を添加すると、人為的に軟骨への血管侵入を遅らせることができます。

ところが、軟骨肉腫ではChM-Iの発現が無くなっていることが分かりました。軟骨肉腫は血管が侵入すると急速に大きくなりますし、肺など遠隔臓器への転移も起こります。組換えDNA技術で作ったヒト型ChM-Iたんぱく質を投与すると、腫瘍血管新生を阻止できると（図2）同時に、遠隔転移も抑制できることが分ってきましたので、新しい抗腫瘍剤としても注目されています。最近では、ChM-Iが眼組織の血管新生抑制機構としても機能していることがわかってきました。このように、私たちは組織血管化の制御機構を組織間シグナル因子の面から明らかにして、次世代の医療技術に発展させたいと考えています。

2) 血管内皮細胞の組織化とその分子機構

血管内皮細胞の分化と形態形成は血管の構築に欠かせない要素の一つです。血管内皮細胞が組織化して、血液を通すための管構造を形成するためには、血管内皮細胞同士の細胞間接着構造が重要な役割を果たします。私たちは血管内皮細胞の細胞間接着構造の中でもタイトジャンクションという構造に着目して、その分子構築と役割を明らかにしようとしています。タイトジャンクションは、細胞間をシールすることによって、細胞と細胞の隙間を通して物質が不必要に漏れ出てしまうことを防ぐ細胞間接着構造で、細胞極性にも重要であるといわれています。

私たちは、これまで謎であったタイトジャンクションの接着分子を発見してクローディンと名付けました。クローディンには多くのファミリーが存在します。その中の一つであるクローディン5が血管内皮細胞のタイトジャンクションに存在していることを明らかにし（図3）さらに血管内皮細胞に存在する新しいクローディンを探索しています。クローディン分子の機能や発現調節を研究する事によって、血管内皮細胞の分化や形態形成に果たすタイトジャンクションの役割が明らかにできると考えています。また、クローディンの研究は、血液脳関門といった血管内皮細胞のタイトジャンクションが関与する医学的問題への新しいアプローチを可能としました。ジーンターゲット法によってクローディンを人為的に欠失させたマウス個体が、バリア異常の病態モデルとして様々な知見をもたらすことが期待できます。さらに、クローディンをターゲットにして、タイトジャンクションを一時的に弱めるような物質を探索すれば、ドラッグデリバリーへの応用にもつながります。

3. 研究の体制

期 間：1999年8月～2004年3月

構 成：プロジェクトリーダー 1名

コアメンバー 1名

研究協力者 8名が協力して研究を進めています。

実施場所：京都大学再生医科学研究所生体分子設計学分野、京都大学大学院医学研究科分子細胞情報学講座

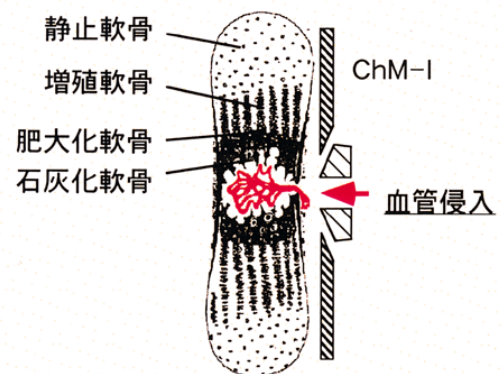


図1. 骨は、胎生期にまず軟骨として作られます（軟骨性骨原基）。ChM-Iは血管侵入に抵抗性を示す静止軟骨・増殖軟骨・初期肥大化軟骨に特異的に発現します。細胞分化が進んで骨原基中央部が石灰化するとChM-Iは消失して、血管が侵入します。

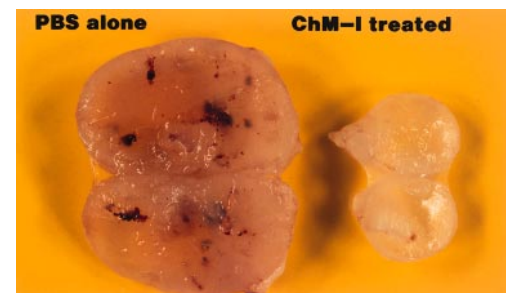


図2. ヒト軟骨肉腫ではChM-Iの発現がありません。軟骨肉腫細胞をマウスに移植すると周囲から血管を引いて（腫瘍血管造成）、腫瘍は大きくなります（左）。しかし、ヒト組換えChM-Iを投与すると、腫瘍血管造成は抑制され、腫瘍も小さくなりません（右）。

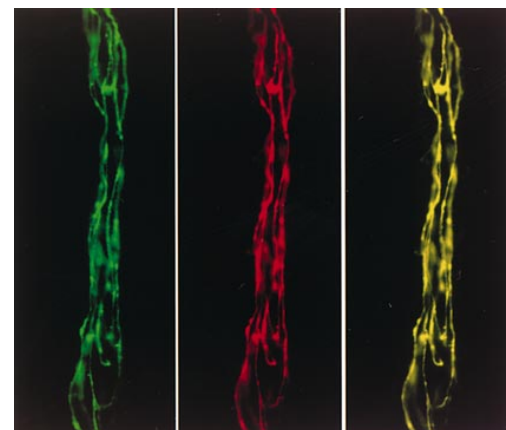


図3. クローディン5は血管特異的に発現するタイトジャンクションの接着分子です。緑色の蛍光は、マウス脳の血管におけるクローディン5の分布を表しています。赤色は同じ視野をVEカドヘリンの抗体で二重染色したもので、細胞間接着装置の位置を示しています。