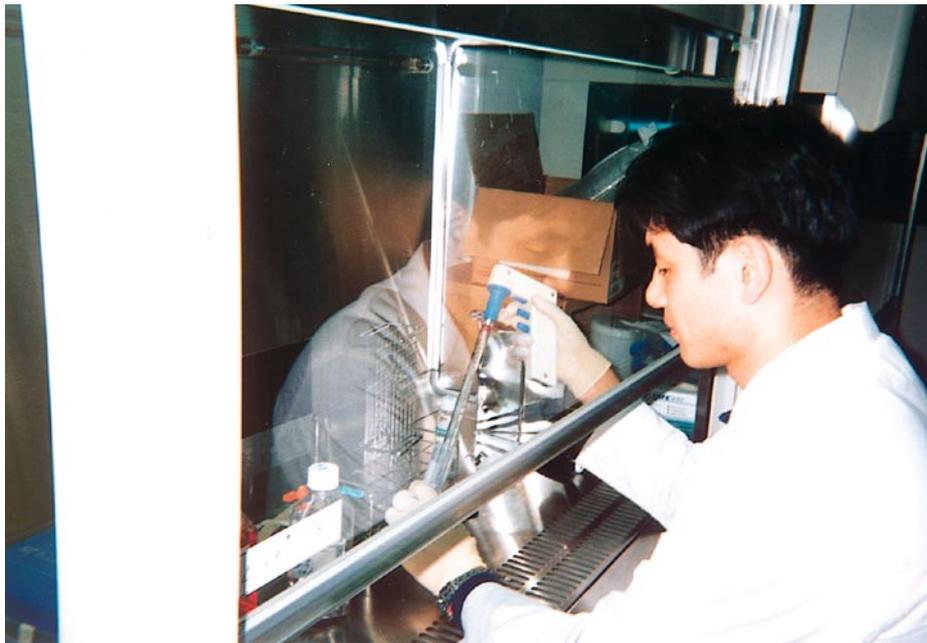


## Development of New Therapeutics Using Angiogenesis and Regeneration of Endothelial Cells

### 血管新生及び再生を利用した 新規治療戦略の開発

プロジェクトリーダー 森 下 竜 一

大阪大学 大学院医学系研究科 助教授



#### 1. 研究の目的

血管新生は、がん、虚血性心疾患（心筋梗塞）、閉塞性動脈硬化症、糖尿病性網膜症などの生命を脅かす各種疾患の発生や悪化に密接に関連していると考えられています。近年、このような考え方を元にして血管再生や血管新生を利用した治療が、難治性疾患治療の切り札となる可能性が報告されています。本研究プロジェクトでは閉塞性動脈硬化症、心筋梗塞、血管拡張術後再狭窄、心筋症などの新しい治療法を開発することを目的とします。これらの病気は、閉塞性動脈硬化症及び心筋梗塞が各 10 万人 / 年、再狭窄が 4 万人 / 年の患者数と推定されており、新しい治療法の確立は大きな社会貢献をはたすことが期待されます。しかし、そのような新しい治療法を開発するためには、遺伝子を用いた臨床研究や生体における血管新生の分子機構解明などの基盤研究が不可欠になります。そこで、このプロジェクトでは、血管再生や血管新生を自由に制御し、新しい治療法を開発するために、血管系への特異的な遺伝子導入法（ベクター）開発を行う一方、既に私たちが開発した肝細胞増殖因子 HGF による血管新生を利用した閉塞性動脈硬化症及びパージャー病のヒト遺伝子治療を行います。また、遺伝子治療のヒト臨床研究のためにプラスミド DNA の安全な生産系の構築を行います。更に、私たちは有効な治療法の見つかっていない血管拡張術後再狭窄の新しい治療法として、転写因子 E2F に対するおとり型核酸医薬（デコイ）の有効性を既に明らかにしてきました。本プロジェクトでは、E2F デコイが下肢血管拡張術及び冠動脈血管拡張術後再狭窄を予防するかを検討するヒト臨床研究も行います。これらの研究を通じて、多くの成人病の原因である血管病の克服が可能になることが期待されます。



## 2. 研究の内容

血管病を克服するために、血管新生及び血管再生を利用した新しい治療を開発するための研究を進めています。

1) 末梢性血管疾患（閉塞性動脈硬化症、パージャー病）及び心筋梗塞・心筋症の遺伝子治療の開発：

ヒトHGF遺伝子を用いた末梢性血管疾患の遺伝子治療のヒト臨床研究を行う予定です。更に、末梢性血管疾患においてプラスミドDNAの安全性を確認した後、心筋梗塞・心筋症のヒト遺伝子治療臨床計画を行います。そのために、前臨床試験としてブタ心筋梗塞モデルに新規開発したニードル型カテーテルを用いてプラスミドDNAの導入を行い、血管新生による心機能改善効果を検討しています。更に、血管再生を利用した新規治療として、内皮再生促進による血管拡張術後再狭窄のHGF遺伝子による治療をブタ冠動脈障害モデルで検討した後、ヒト遺伝子治療臨床研究を行う予定です。また、血管増殖制御の観点からE2Fデコイの再狭窄に対するヒト遺伝子治療臨床研究を行っています。

2) 内皮における抗アポトーシス作用の分子機構解明：

血管病の原因として内皮の障害が重要であると考えられています。中でも、高血糖や虚血による内皮は、血管機能の低下を引き起こすと考えられているので、その機序を私たちは探っています。既に、高血糖や虚血による内皮のアポトーシスにbcl-2の低下、baxのtranslocationの関与を明らかにしました。一方、血管新生因子であるHGFやVEGFは抗アポトーシス作用を示すので、細胞内情報伝達系とbaxのtranslocationに関する因子をyeast two-hybrid法を用いて同定する予定です。

私たちは、HGFが血管新生作用を持つことを明らかにしましたが、まだHGFの血管形成における役割は明らかではありません。そこで、内皮特異的なtie-1プロモーターにHGF受容体c-metを連結したコンディショナルノックアウトマウスを作成し、HGFの血管形成における役割を検討します。

3) 血管内皮の分化/再生に関わる因子の同定と治療への応用：

血管は、障害により自然修復します。しかし、その修復能は充分ではなく血管病になると考えられています。自然な血管修復能を更に強め、新しい治療法を探すために、私たちは内皮修復に関係する因子を探しています。そのために、増殖過程及び接触阻害後、修復過程の内皮を用いて、DNAアレイを利用してdifferential displayを行いました。現在得られたクローンから、各種内皮再生や血管新生の状態での発現を検討し、分化及び未分化マーカーを決定しようとしています。更に、内皮の分化/再生におけるテロメアの役割を検討するために、内皮特異的なtie-1プロモーターにテロメア活性の決定因子であるhTERTを連結したマウスを作成し、老化を内皮について検討しようとしています。

## 3. 研究の体制等

期間：1999年8月～2004年3月

構成：プロジェクトリーダー1名、研究協力者10名

実施場所：大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学研究室、加齢医学教室

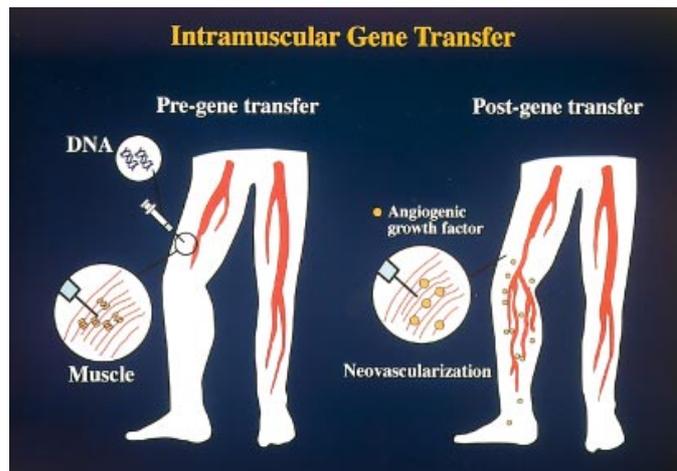


図1 筋肉への遺伝子導入によるASOの治療

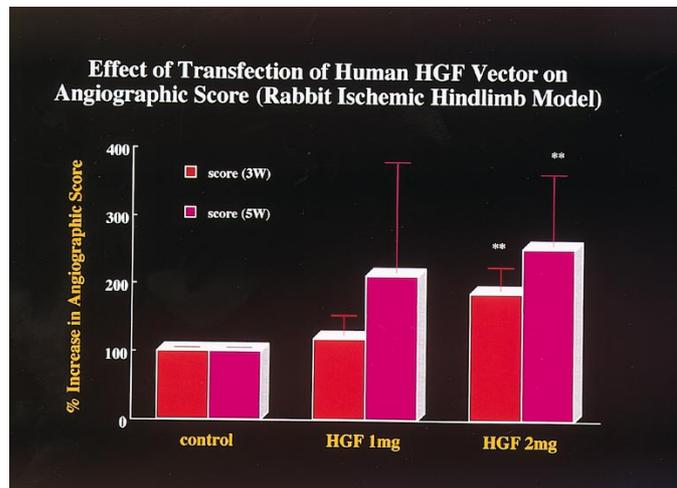


図2 ウサギ下肢虚血モデルにおけるヒトHGF遺伝子導入による血管新生

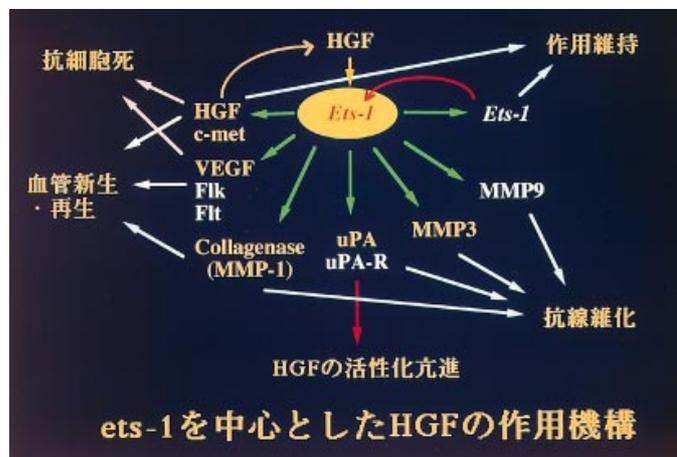


図3 eta-1を中心とした血管新生機構 (黄色文字は本プロジェクトで明らかとなったもの)