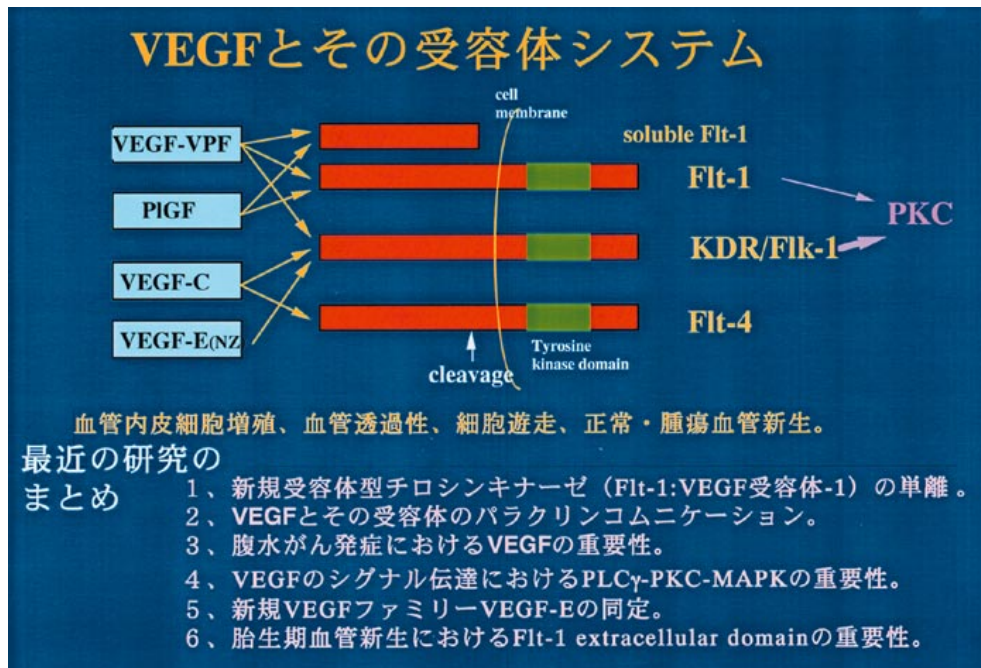


Studies on the Function of VEGF
and Pathological Angiogenesis
血管内皮増殖因子 VEGF の機能解析と
病的血管新生の解明

プロジェクトリーダー 渋谷 正史
東京大学 医科学研究所 教授



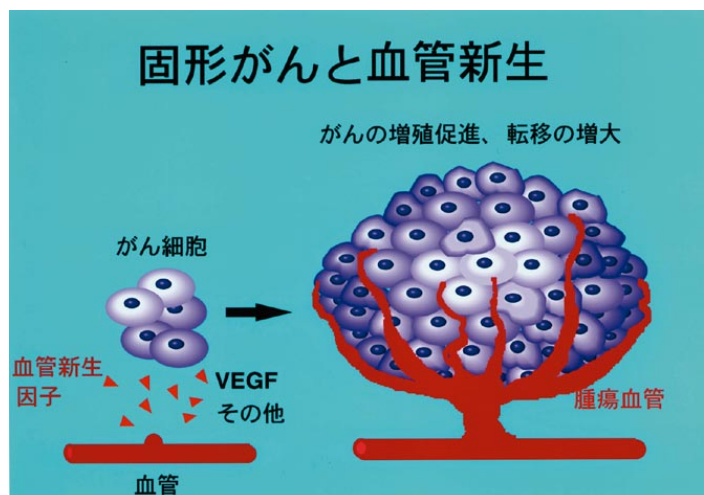
1. 研究の目的

血管系とその基本的な構成細胞である血管内皮細胞は、ヒトを含む多細胞生物の循環器系や造血系の発生にきわめて重要であるばかりでなく、炎症反応や糖尿病性網膜症、動脈硬化、固形がんなどのさまざまな疾患にも密接に関係している。それら血管系を制御する因子群を明らかにすることは、基礎生物学のみならず、医学的に見ても非常に重要と考えられる。

近年、種々の血管新生因子の中で、生理的に最も重要なものの一つとして血管内皮増殖因子 VEGF が発見された。しかし、その作用機序すなわち受容体の種類と性質、シグナル伝達の特徴などはまだ不明の点が多い。我々は VEGF 受容体の一つ (Flt-1 チロシンキナーゼ) を最初に単離し、そのファミリー Flt-1 (VEGF 受容体-1) と KDR/Flk-1 (VEGF 受容体-2) に着目してそれらの生理的、病的機能を解析してきた。本研究の第一の目的は VEGF の作用やシグナル伝達の特徴を分子レベルで徹底的に明らかにすることであり、その集中的な研究により血管新生に関する我々の理解が飛躍的に発展すると期待される。

第二の目的は、内皮細胞と他の細胞との相互関係を VEGF 系と他の血管制御系との相互関係を解析する中から明らかにすることであり、それらをもとに、新しいタイプの病的血管新生阻害剤開発に有用な基本的原則を導き出そうとするものである。

第三に、VEGF と関連した血管新生因子の単離と解析を行い、ヒトに利用し易い構造に改変して、血管系の不足した病的状態 (動脈硬化症、心筋梗塞など) の改善への臨床応用を目指したい。



2. 研究の内容

本研究では内皮細胞における VEGF とその受容体 (Flt ファミリー) 系の分子生物学的解析と生理的意義の解明を主な目的とし、以下の点を目指とする。

(1) VEGF とその受容体の血管内皮細胞増殖・分化・形態形成におけるシグナル伝達の解析。(2) VEGF-Flt 受容体による血管透過性亢進の分子機構の解析。(3) VEGF 系の血管周囲の細胞 (例えば、単球・マクロファージ系) に対する作用の解析。(4) VEGF-E に関して、その生物学的活性やそのゲノム遺伝子の解析。(5) VEGF 以外の系、例えばアンジオポエチン Tie 系の血管内皮細胞への作用機構の解析を行う。

研究期間の後半では、VEGF 受容体のマウス遺伝学を用いた解析をさらに発展させる。キナーゼ欠損型 flt-1 をもつマウスの異常を詳しく解析すると共に、KDR に部分的欠損や点突然変異などを導入し、各ドメインや各アミノ酸残基の血管新生における役割を明らかにする。血管の形態形成に関わる新たな遺伝子群の単離も試みる。

具体的には以下のように進める。

- a). 血管内皮細胞における細胞増殖、細胞生存あるいはアポトーシス、形態形成のシグナルに関し、VEGF、アンジオポエチン、エフリンなどのタンパク性因子を用い、分子レベルで詳しい解析を行う。これらは全て、各々に特異的なチロシンキナーゼを受容体とする。我々は、既に VEGF による細胞増殖のシグナル伝達に関して細胞内のアダプタータンパク質などの解析を行い、これが通常の細胞増殖刺激で認められるものとは大きく異なる特徴を有することを見出している。これらの知見をさらに深く解析すると共に、得られた結果を積極的に動物個体にも応用して、血管系の組織構築まで解析を広げる。
- b). 血管系構築と造血を含む組織構築における VEGF の役割について、それに関わる遺伝子群に関する様々なノックアウト、ノックインマウスを作成し、それらの組織学的、分子生物学的解析を行う。これらの研究により、a). で得た知見を個体レベルで確認し、また深めることができると期待される。我々は既に、flt-1 遺伝子について Flt-1 のチロシンキナーゼドメインのみを欠失させたマウスを作成し、Flt-1 受容体の細胞外ドメインが胎生期の血管新生調節に重要であること、一方、マクロファージの VEGF 依存性細胞遊走反応には Flt-1 のチロシンキナーゼ活性が重要であることを明らかにしている。従って、このマウスを一つの手がかりに、Flt-1 の血管系に対する役割と、造血系・骨形成などへの作用を明らかにしたい。さらに、マクロファージが関与する疾患、例えば動脈硬化やリウマチ様関節炎などにおいて VEGF と Flt-1 その他の受容体がどのように作用するかを解明したい。
- c). VEGF とアンジオポエチン、エフリンなど他の血管制御系との相互関係の解析。アンジオポエチンは血管内皮細胞と平滑筋細胞との相互作用に、エフリンは動脈と静脈の分化・形態形成、リモデリングに必須であることが明らかにされている。これらの系と VEGF シグナルがどのようにコミュニケーションするかを、分子レベル、細胞レベル、個体レベルで検討したい。
- d). VEGF とその受容体系に対する有用な阻害物質 (遊離型 Flt-1、単クローン抗体、低分子物質等) の開発や、血管系を制御する新規遺伝子のクローニングとその分子レベル、個体レベルの解析を行い、血管系の人為的制御法を確立して臨床応用も目指したい。これにより、固形がんの進展に対する治療、や腹水がん発症の治療や予防に効果のあることが期待される。(写真のマウスは、腹水がんの VEGF 中和抗体による治療実験)

3. 研究の体制等

期 間：2000年6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(内 ポストドクトラルフェロー 2名) その他、必要に応じて国内外を問わず、共同研究を進めていきたい。

実施場所：東京大学・医科学研究所

