

# 血管壁細胞の人為的制御技術の開発に関する研究

## (1) 概要ポンチ絵

### 「血管壁細胞の人為的機能制御技術の開発に関する研究」

(H11～13年度、第1期)

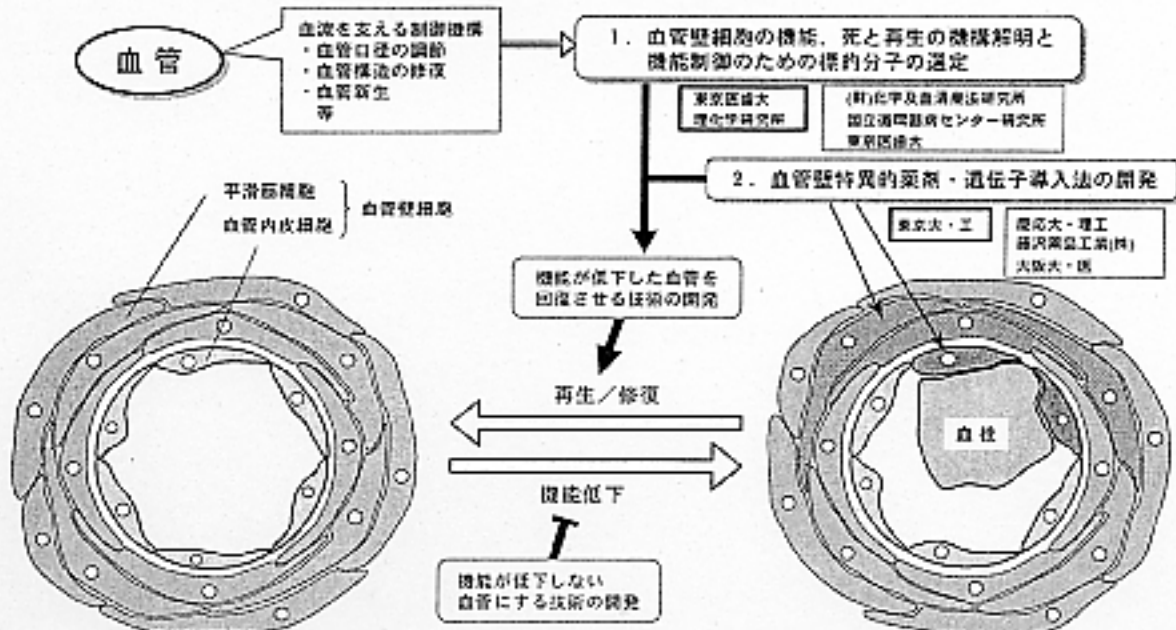
研究代表者：下門 朝太郎（東京医科歯科大学） 総7機関

研究の概要・目標	諸外国の現状等	研究進展・成果がもたらす利点
<p>1. 何を目的しているか                      傷害を受けた血管を修復する技術、血管が傷害を受けにくくなる技術を開発する。</p> <p>(第I期の目標)                      標的分子の選定と薬剤・遺伝子導入技術の確立</p> <p>(第II期の目標)                      第I期の成果を用いた血管壁細胞の細胞死阻止等の機能制御</p> <p>2. 何を研究しているか                      血管が、受けた傷害を修復し、構造と機能を維持する機構を解明する。                      また、血管に特異的に遺伝子や薬剤を導入する技術を開発し応用する。</p> <p>3. 何が新しいのか                      全身の血管をターゲットとして血管細胞の機能を制御する試みが新しい。</p>	<p>諸外国でも、がん組織の血管新生阻害など、血管生物学やその成果を治療に応用する試みが行われつつある。                      高血圧など全身の血管を標的とした研究も進められつつある。</p> <p>・我が国の水準                      血管壁細胞の生理学など、基礎研究では世界に互しており、遺伝子・薬剤送達に関する基礎技術では世界をリードしている部分もある。</p>	<p>1. 世界の水準との関係                      諸外国でも研究開発が盛んに進められつつある分野であり、本研究の実施により、世界からの技術開発の遅れを防ぐことができる。</p> <p>2. 波及効果                      血管機能制御技術は、癌や脳をはじめとする全ての臓器の病気の診断治療に応用可能である。                      また、全ての臓器のインフラである血管を丈夫で長持ちかつ高機能にすることで、高齢者の生命の質 (quality of life) を高める。</p>

## (2) 体制ポンチ絵

### 血管壁細胞の人為的機能制御技術の開発に関する研究

標的分子の選定と薬剤・遺伝子導入技術の確立を行い（第I期）、血管壁細胞の細胞死阻止等の機能制御を行う（第II期）。



## (3) 所用経費

## 第Ⅰ期研究における所用経費

## 「血管壁細胞の人為的機能制御技術の開発に関する研究」

(単位:千円)

研究項目	担当機関等	研究担当者	所用経費
1. 血管壁細胞の死と再生およびそれに伴う血管機能の細胞分子機構の解明とその人為的制御			
(1) 血管壁細胞死と再生の制御機構	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科	下門 顕太郎	85,362
(2) 血管壁細胞の分化の人為的制御に向けた標的分子の選定	理化学研究所 筑波研究所	小嶋 聡一	27,672
(3) 血管壁細胞に対する血管凝固阻害物質の抗血栓・細胞増殖制御作用の分子機構の解明とその応用	(財)化学及血清療法研究所	亀井 慎太郎	18,323
(4) 血管壁細胞の凝固線溶能制御	厚生労働省国立循環器病センター研究所	宮田 敏行	21,231
(5) 血管壁細胞の流体力学的パラメータの感知機構	厚生労働省国立循環器病センター研究所	増田 道隆	36,629
(6) 血管壁細胞の白血球接着機構の解明と制御	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科	吉田 雅幸	25,681
2. 血管壁細胞への薬剤・遺伝子導入法の開発			
(1) ドラッグデリバリーのための血管壁細胞特異的認識能を有する高分子材料の開発	東京大学大学院工学系研究科	片岡 一則	30,252
(2) HVJリポソームを用いた血管壁遺伝子導入法の開発	大阪大学大学院医学系研究科	森下 竜一	27,049
(3) 血管壁細胞特異的薬剤の探索と作用機構	慶応義塾大学理工学部	梅澤 一夫	13,480
(4) 血管壁細胞の凝固線溶能制御細胞死や再生を制御する物質の開発	藤沢薬品工業(株)薬理研究所	関 二郎	13,422
3. 研究推進	文部科学省研究振興局		811
合 計			301,112

#### (4) 研究成果の概要

課題名：血管壁細胞の人為的機能制御技術の開発に関する研究

研究代表者：下門 颯太郎（東京医科歯科大学）

急速な高齢化が進行しているわが国においては、血管の分子細胞生物学の総合的解析に立脚した新たな循環器疾患の予防・治療法を確立する必要がある。本研究の目的は、血管壁を構築する細胞の細胞死と再生およびそれに伴う機能維持の制御機構を明らかにし、血管壁細胞に薬剤や遺伝子を導入することにより人為的に血管機能を制御するための基盤技術を開発することである。第1期3年間は、機能制御のための標的分子の策定にあたる一方、血管に薬物・遺伝子を導入する方法の開発を行った。

##### (1) 血管壁細胞の死と再生およびそれに伴う血管機能の細胞分子機構の解明とその人為的制御

分担研究者が共同して、血管細胞死と再生および血管機能の人為的制御のための標的分子の策定を行ない、その結果以下の十数個の候補が挙がり、一部は実際の機能制御実験にまで進行した。

\* 人為的機能制御のための標的分子候補と期待される効果：

- ① インスリンの作用を増強する情報伝達分子【遺伝子導入で生存を改善】
- ② 細胞表面に存在する細胞死関連分子 caveolin【機能改変により細胞死予防】
- ③ 血圧を感知する平滑筋上の分子 FAK【改変遺伝子導入で高血圧合併症防止】
- ④ レチノイン酸による細胞死の情報伝達分子 SP1【改変した分子で細胞死防止】
- ⑤ トランスグルタミナーゼ【同上】
- ⑥ 血栓の形成を防止する分子 TFPI【病変への遺伝子導入で血管病の抑制】
- ⑦ 小胞体ストレスを防止する分子【病変への遺伝子導入で血管病の抑制】
- ⑧ 血液の流れを感知している内皮上の分子 PECAM-1【機能改変で内皮機能改善】
- ⑨ 白血球を接着させる内皮上の分子 ELAM-1【機能改変で動脈硬化の発症予防】

\* 実際の機能制御実験の例：血液の凝固を阻止する生体内分子 TFPI の遺伝子を兎の大動脈に HVJ リボソームを用い導入したのち、風船により狭くなった血管を広げる操作を行ったところ、一旦広がった血管が再度狭くなる再狭窄が予防された。

##### (2) 血管壁細胞への薬剤・遺伝子導入法の開発

ブロックコポリマーや HVJ リボソームを用いた薬剤・遺伝子導入法に臓器特異性を持たせる研究が進んだ。血管機能制御物質の探索においても血管内皮増殖阻害物質や抗糖尿病作用を示すチロシン脱リン酸化酵素阻害剤などを見出した。

親水性高分子であるポリエチレングリコールと種々ポリアミノ酸からなるブロック共重合体の自己組織化に伴うミセル形成を利用して、薬剤や DNA をミセル内核に安定に保持するナノカプセルを作製した。ナノカプセル化により薬剤も DNA も血液中での安定性が増加し、カプセル表面に特定の臓器に結合する分子を付加することにより臓器特異的薬剤投与が可能になると考えられる。

HVJ-リボソーム法により、血管壁の遺伝子導入が可能であり、血管拡張術後再狭窄や心筋梗塞の遺伝子治療に使用可能であることを明らかにし、抗 Thy-1 抗体を結合することにより、血管特異性を持たせることも可能であることを示した。またマイクロバブルを用いた新しい遺伝子導入法を開発した。

血管に作用する生理活性物質の探索・合成し、内皮増殖阻害剤 sangivamycin を、NF- $\kappa$ B 阻害剤の DHM2EQ、抗糖尿病作用を示すチロシンホスファターゼ阻害剤 dephostatin、Et-3,4-dephostatin を得た。

【研究成果発表等】

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表	合計
国内	1 件	145 件	298 件	444 件
国外	155(8) 件	22 件	87 件	264(8)件
合計	156(8) 件	167 件	385 件	708(8)件

(注：既発表論文について記載し、投稿中の論文については括弧書きで記載)

また、本研究費で行われたことが謝辞で述べられている国外原著は、分担研究者の報告書で呈印\*太字で示してあり、25件である。

【特許出願等】 8 件 (国内 4 件、国外 4 件)

【受賞等】 9 件 (国内 9 件、国外 0件)

高分子学会賞 平成12年 東京大学 片岡

JVBM fellowship 平成12年 理科学研究所 小嶋

日本薬理学会学術奨励賞 平成11年 大阪大学 森下

日本医師会研究奨励賞 平成11年 同上

心血管内分泌代謝学会研究奨励賞 平成13年 同上

国際動脈硬化若手研究者賞 平成12年 東京医科歯科大学 吉田

サラトガ国際動脈硬化シンポジウム優秀ポスター賞 同上

日本血液学会奨励賞 平成12年 国立循環器病センター小亀一

日本血栓止血学会学術奨励賞 平成13年同上

【主要雑誌への研究成果発表】

Journal	Impact Factor	サブテマ 1	サブテマ 2	合計
Science	24.6	0	1	24.6
Nature	27.36	1	0	27.4
Gastroenterology	12.2	1	0	12.2
FASEB J	11.9	0	1	11.9
Circulation	9.9	0	2	19.8
Blood	8.8	1	0	8.8
Cancer Res	8.6	1	0	8.6
Circulation Research	8.3	1	1	16.6
J Biol Chem	7.7	4	1	38.5
Hepatology	7.3	1	0	7.3
J Amer Chem Soc	5.5	0	4	22.0
Arterioscler Thromb Vasc Biolo	5.4	3	0	16.2
Gene Therapy	5.2	0	4	20.8
主要雑誌小計		119.6	115.1	234.7

太字は本研究による研究であることが謝辞で述べられているものである。謝辞で本研究によるものであることが述べられているもの論文のインパクトファクター合計は120。