

血管新生に必要な新たな分子メカニズムが “世界で初めて”明らかに

—新規の血管新生阻害剤の開発に期待—

鳥取大学 医学部 生命科学科
病態生化学分野

尾崎 充彦
石川 瑞穂
岡田 太



<論文タイトルと共同研究者>

タイトル：Correlation of two distinct metastasis-associated proteins, MTA1 and S100A4, in angiogenesis for promoting tumor growth
(和訳：腫瘍増大促進に必要な血管新生において2つの異なる転移関連タンパクMTA1およびS100A4が相互に関与する)

掲載誌：ONCOGENE

本研究は、鳥取大学医学部（尾崎充彦、石川瑞穂、岡田 太）と東京大学医科学研究所 遠藤英也 博士（鳥取大学名誉教授、九州大学名誉教授）との共同研究の成果です。

なお、本研究は動脈硬化研究奨励会の支援を受けて行われました。

血管新生

既存の血管から新たな血管枝が分岐・伸長して血管網を構築すること

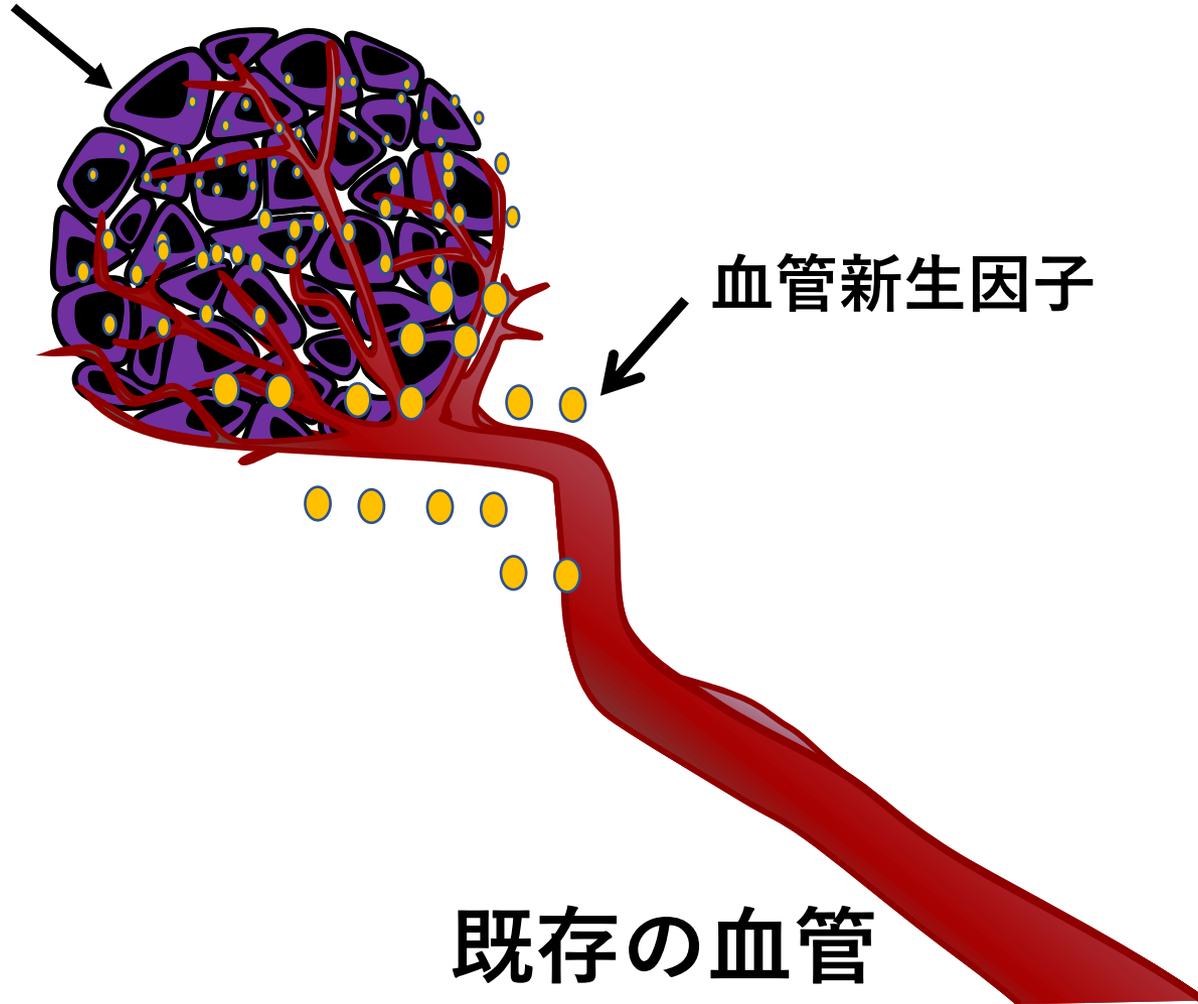


大人では、限られた状況でのみ

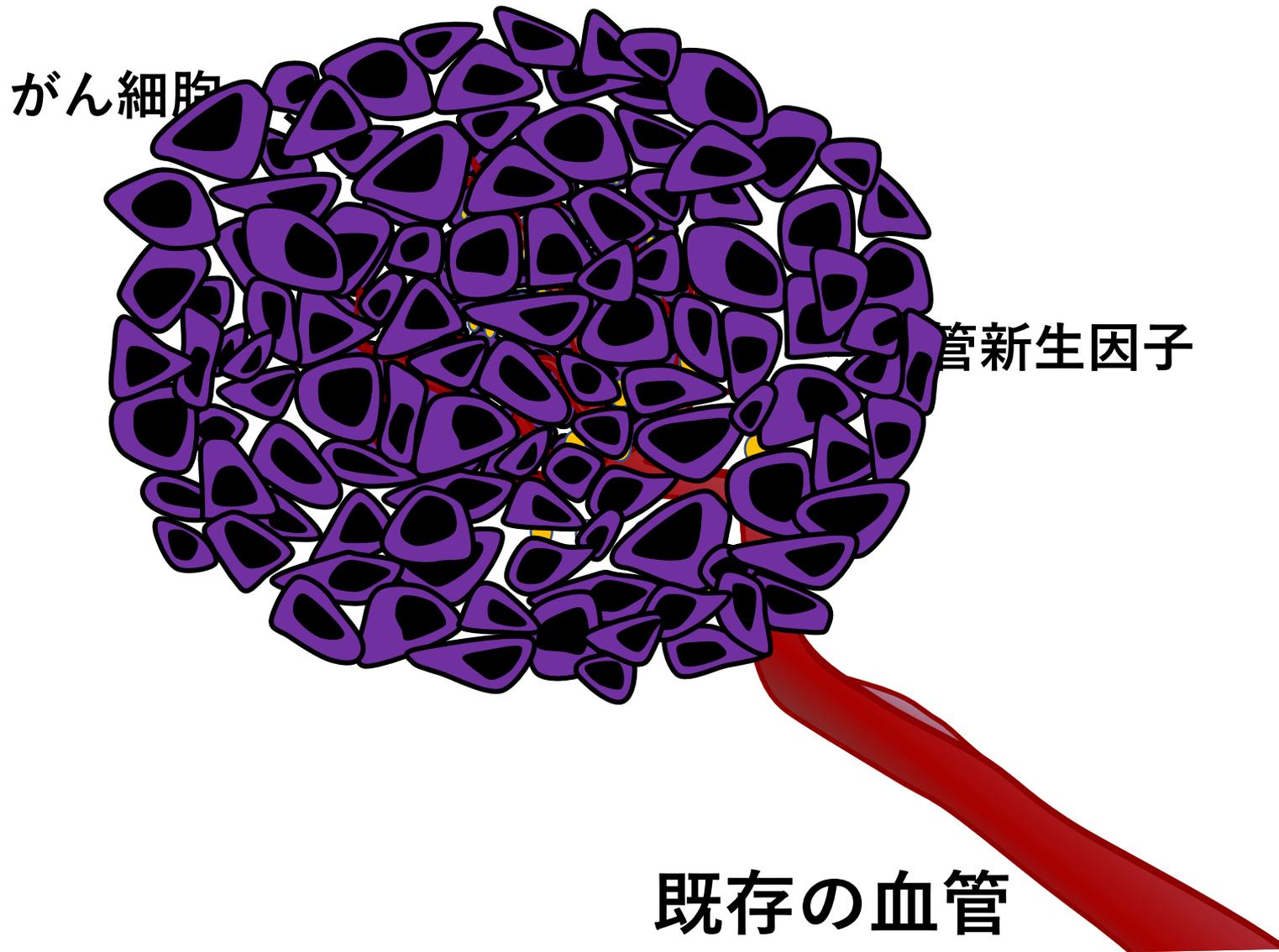
- ・ 傷が治る過程
- ・ 子宮内膜が厚くなる過程 等

腫瘍組織が誘引する血管新生のイメージ

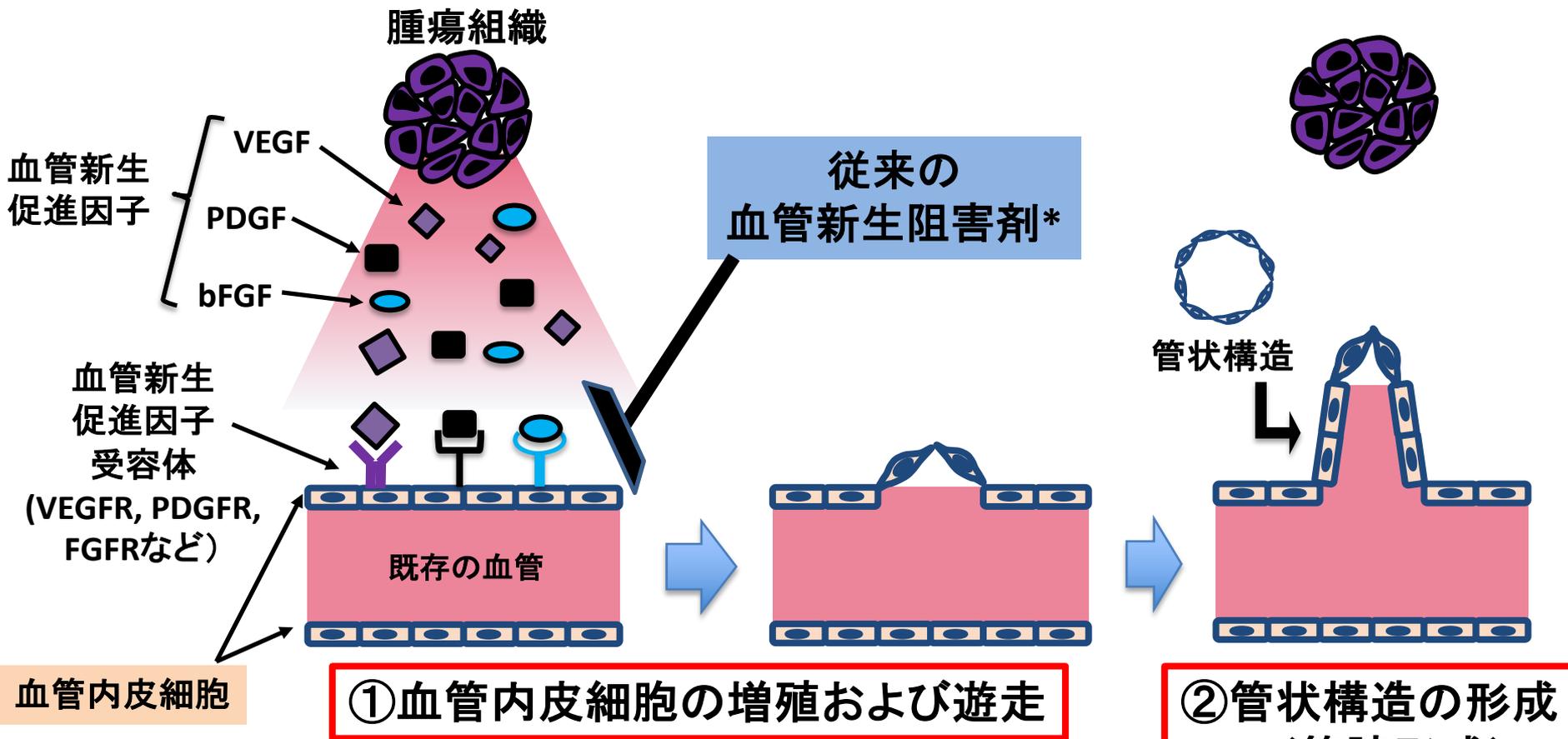
がん細胞等



腫瘍組織が誘引する血管新生のイメージ



腫瘍が誘引する血管新生



*既存の血管新生阻害剤の問題点

- 1) 広範囲のがんに効果的な薬剤がない
- 2) 薬剤耐性が生じる
- 3) 血管新生阻害剤のみでの抗腫瘍効果が限局的

ここを標的とした治療薬はない

MTA1

(metastasis-associated protein 1)

- ・1994年 藤 也寸志 博士(現九州がんセンター病院長)らによって、ラット乳癌高転移株で高発現している遺伝子として同定
- ・正常細胞における発現は低レベルであり、がん細胞では発現が高く MTA1発現の亢進が、消化器がん、乳がん等の悪性化に関与
- ・がん細胞におけるMTA1高発現は、がん細胞の遊走能(=移動する能力)およびがん組織における血管新生能を亢進させる

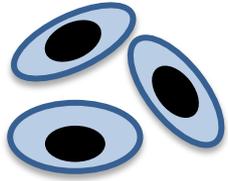
但し、血管の細胞における**発現**や**機能**は不明

がん転移
血管新生、MTA1
鳥取大学
医学部

S100A4、MTA1

東京大学
医科学研究所

血管内皮細胞



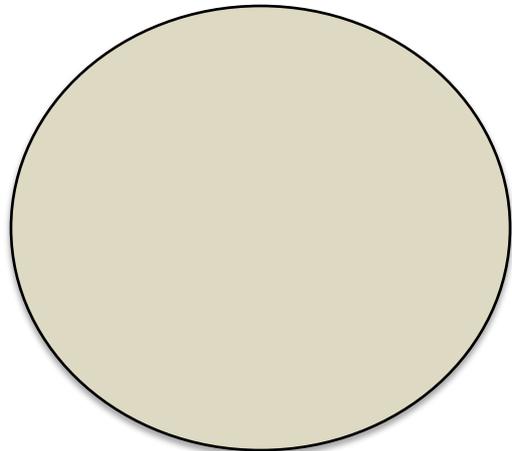
MTA1発現

+

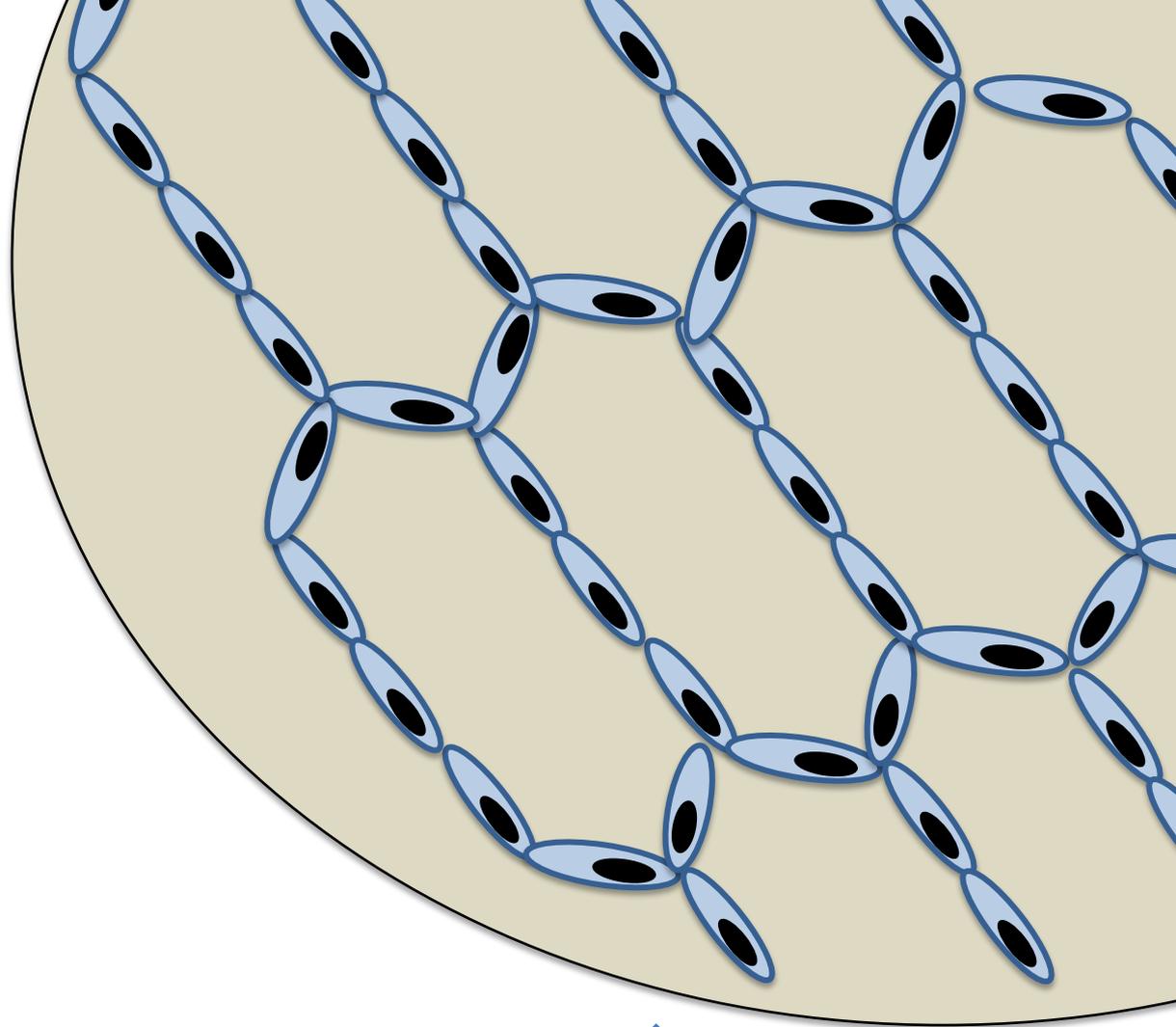
抑制



増殖能に差は無い

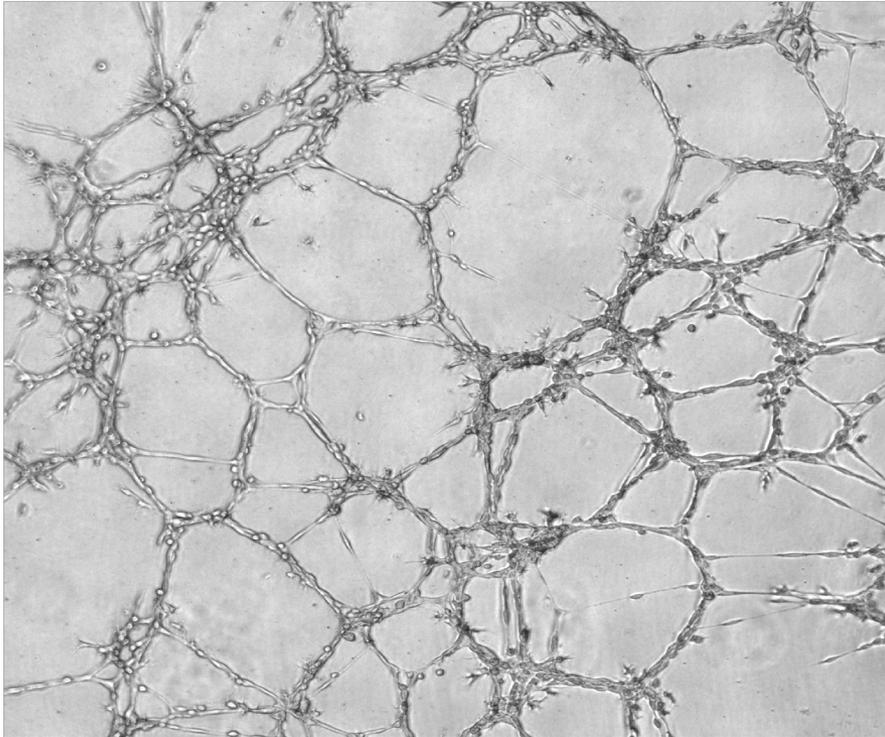


管状構造作製培地



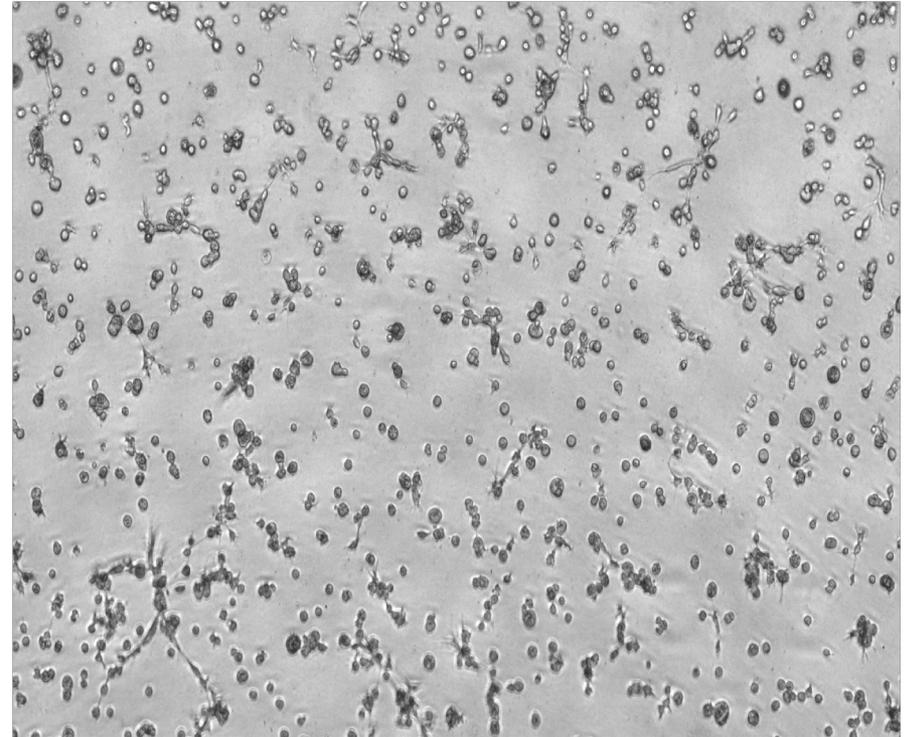
顕微鏡で観察

血管内皮細胞の管腔形成能実験



対照群

MTA1遺伝子が発現



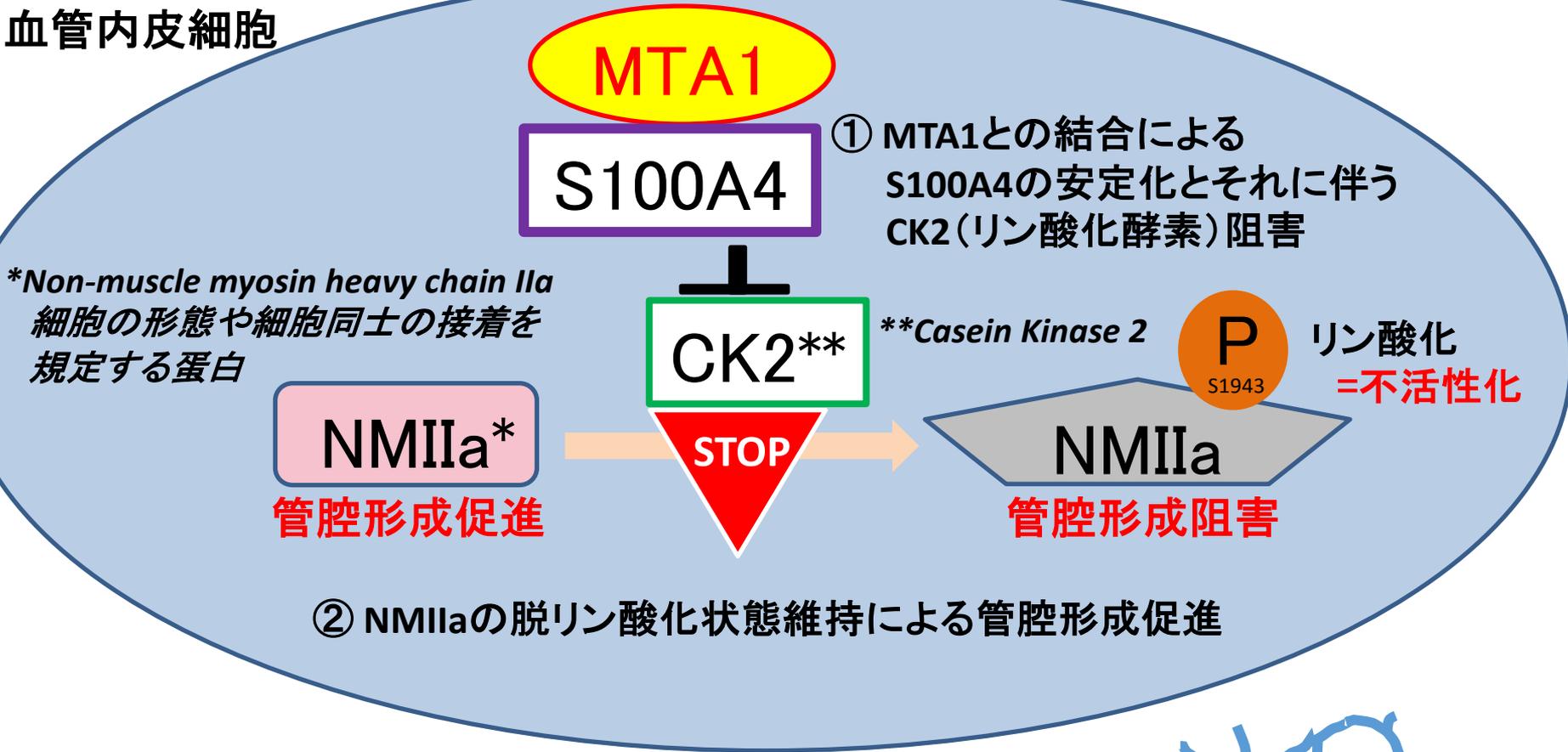
MTA1 siRNA

MTA1遺伝子発現を抑制

**内皮細胞のMTA1遺伝子発現を抑制すると、
血管の管腔を造れない(=血液供給遮断効果を示唆)。**

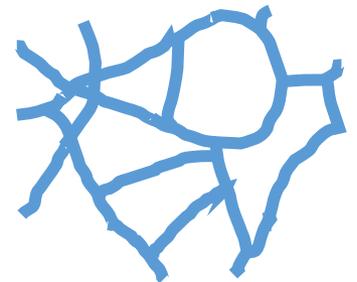
MTA1による管腔形成を誘導する細胞内分子メカニズム

血管内皮細胞



本研究で明らかにしたこと

MTA1の発現抑制は、NMIIaを不活性化し管腔形成を阻害する



管腔形成促進

MTA1発現を抑制するとマウス体内でも血管新生が阻害される

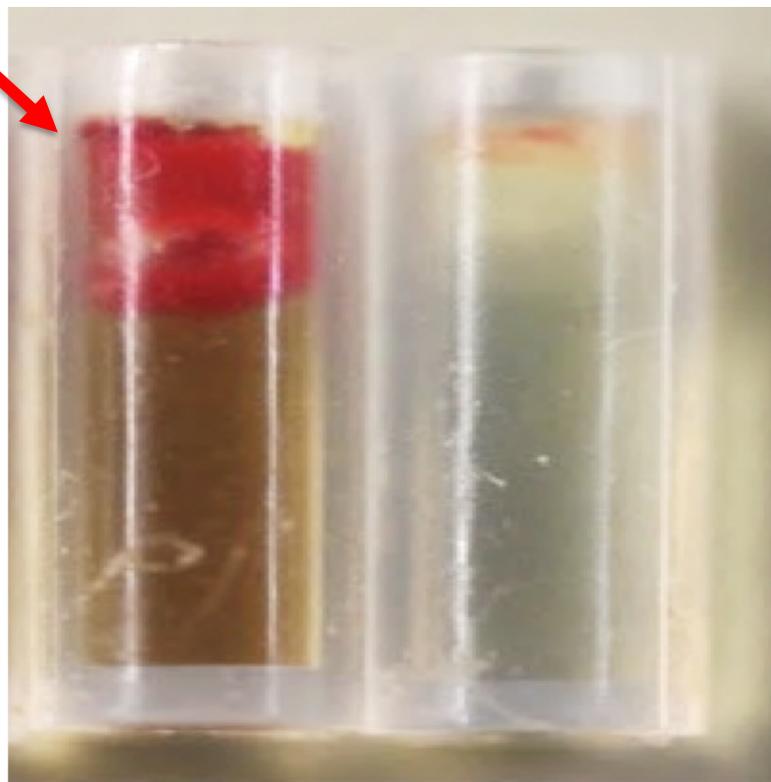
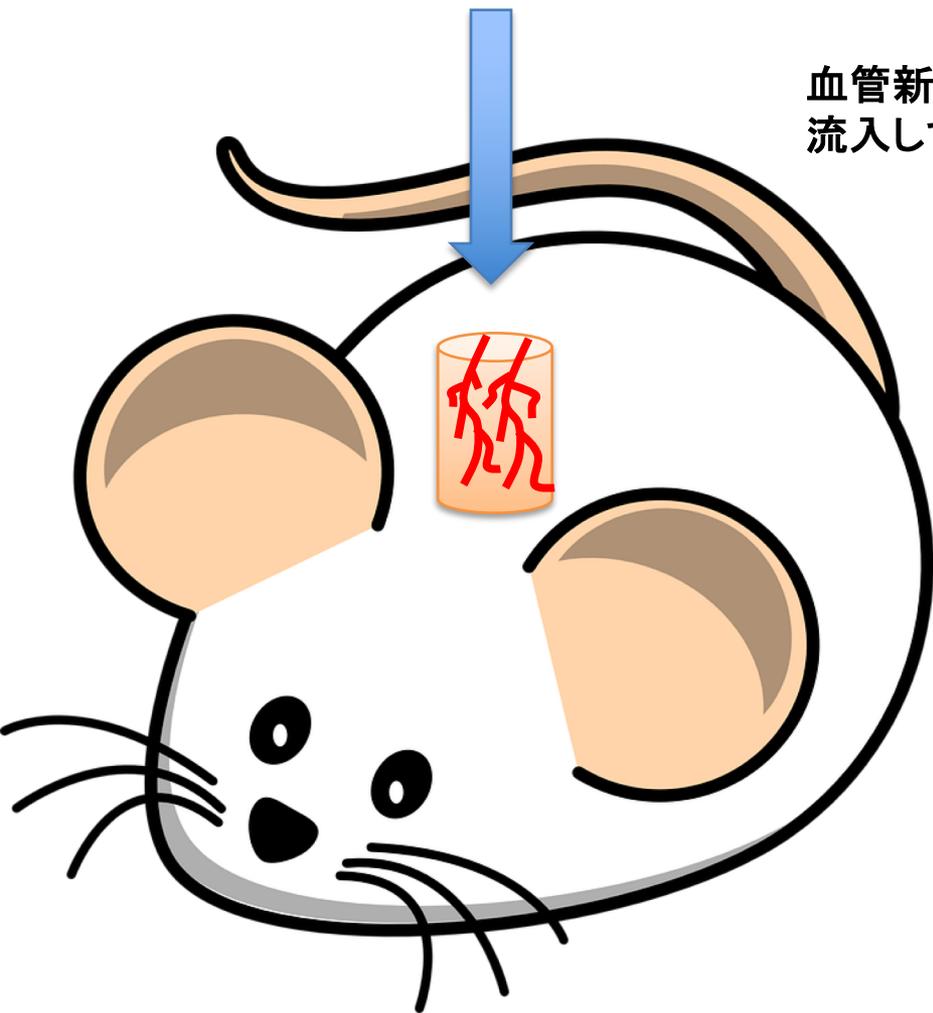
血管新生因子を含む
マトリゲルを入れた
チューブ

MTA1発現抑制

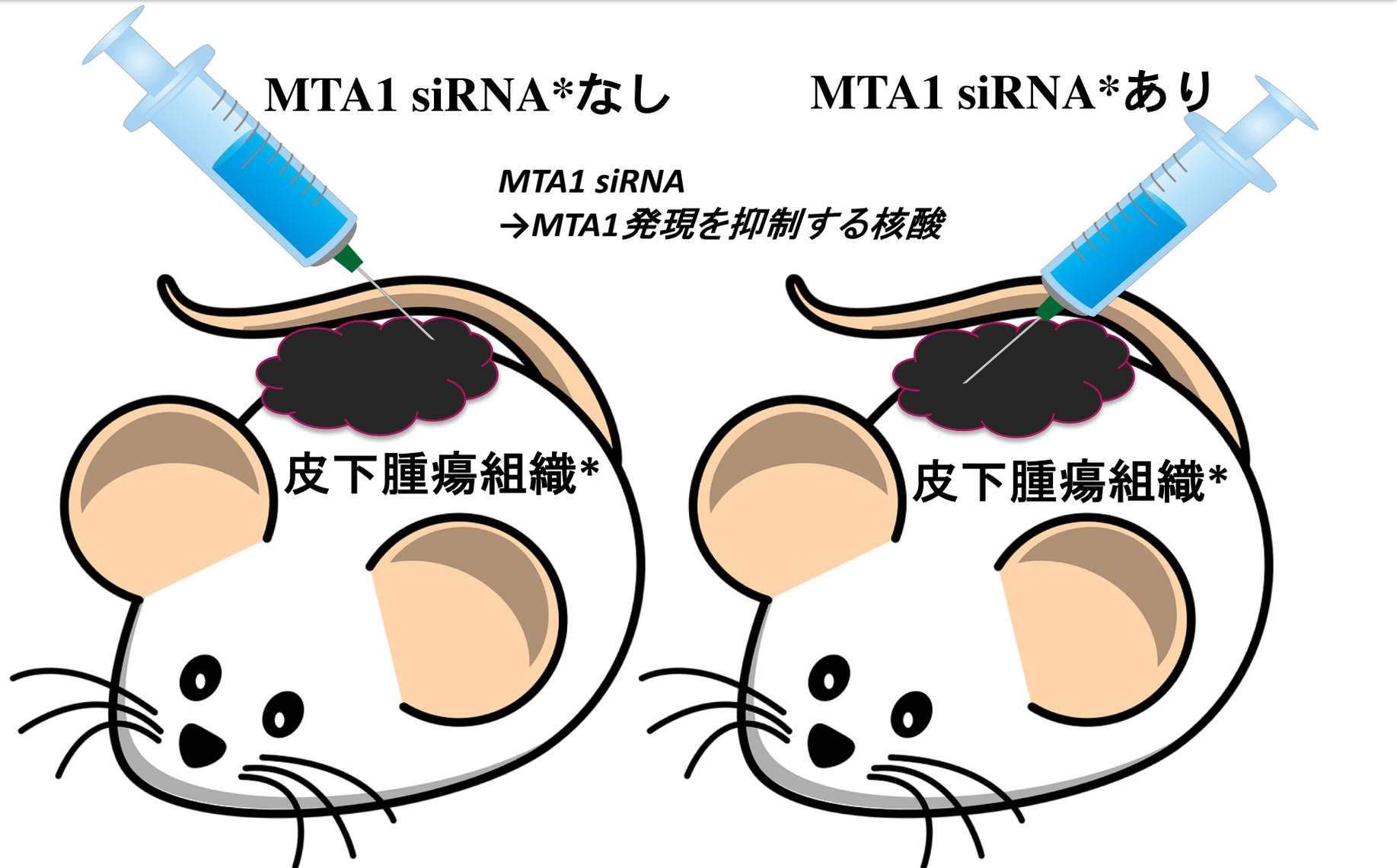
なし

あり

血管新生に伴って
流入してきた血液



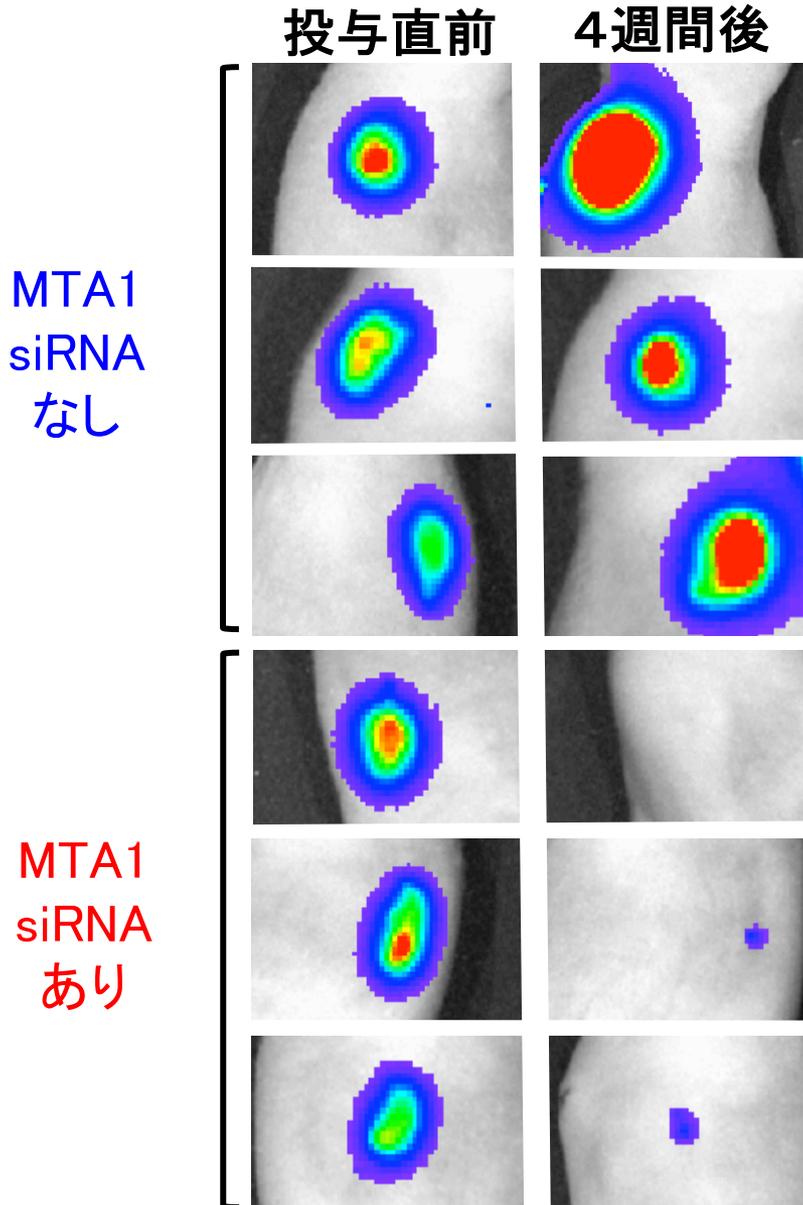
マウス皮下腫瘍へのMTA1発現抑制による腫瘍退縮効果



MTA1発現抑制剤は、移植したヒトがん細胞の増殖や生存に影響しないことを確認している。

*ヒト膵癌細胞株 (PANC-1)を移植

MTA1発現抑制による腫瘍退縮効果を確認



・マウス皮下ヘルシフェラーゼ遺伝子^{注1)}導入
ヒトがん細胞株を移植



・腫瘍径が2mm^{注2)}になった時点より、
MTA1 siRNA投与(週1回)
・皮下の腫瘍細胞量を
生体イメージング装置^{注3)}にて測定



・4週間後、腫瘍退縮効果を確認

注1) ホタルの発光遺伝子

注2) さらなる増大のため血管新生が必要となる大きさ

注3) マウス生体内の腫瘍細胞量(=発光量)を
測定する装置

MTA1発現抑制なし

MTA1発現抑制

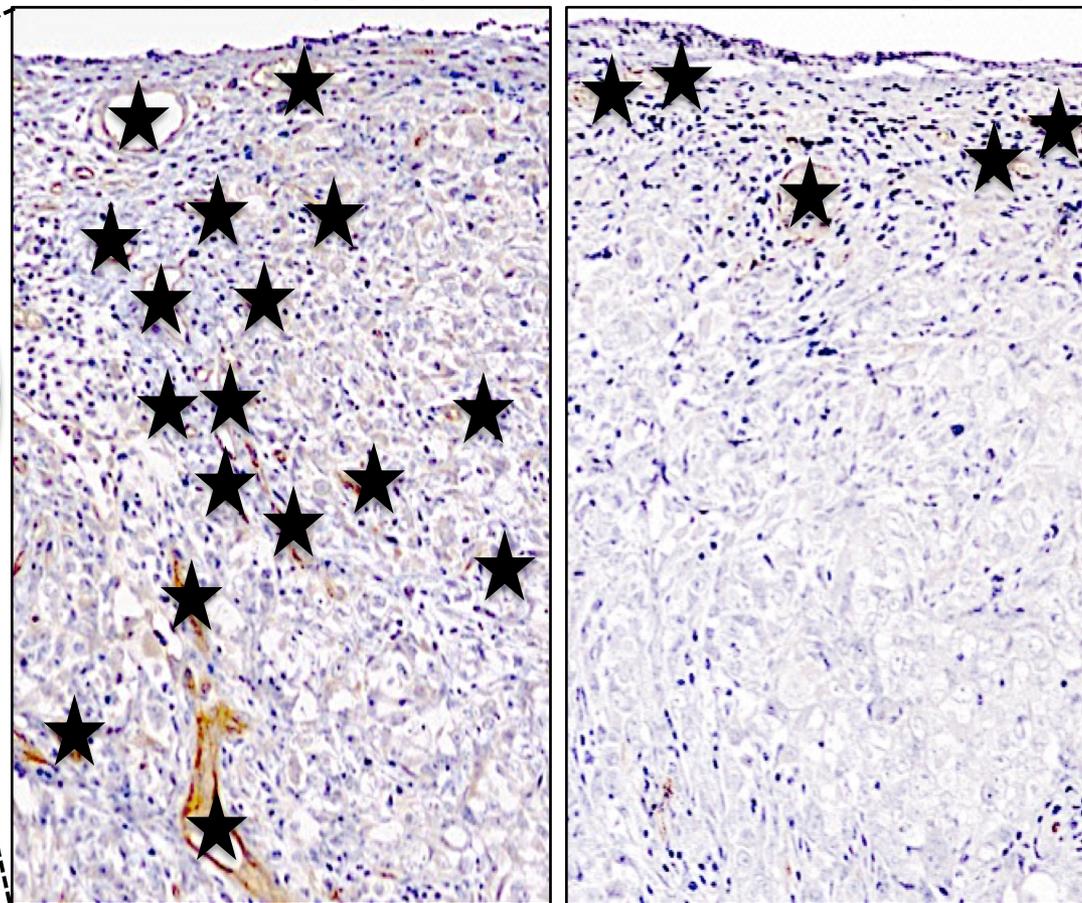
★ 血管

表層側

中心側

マウス皮下腫瘍

255.1mm³



表層側

中心側

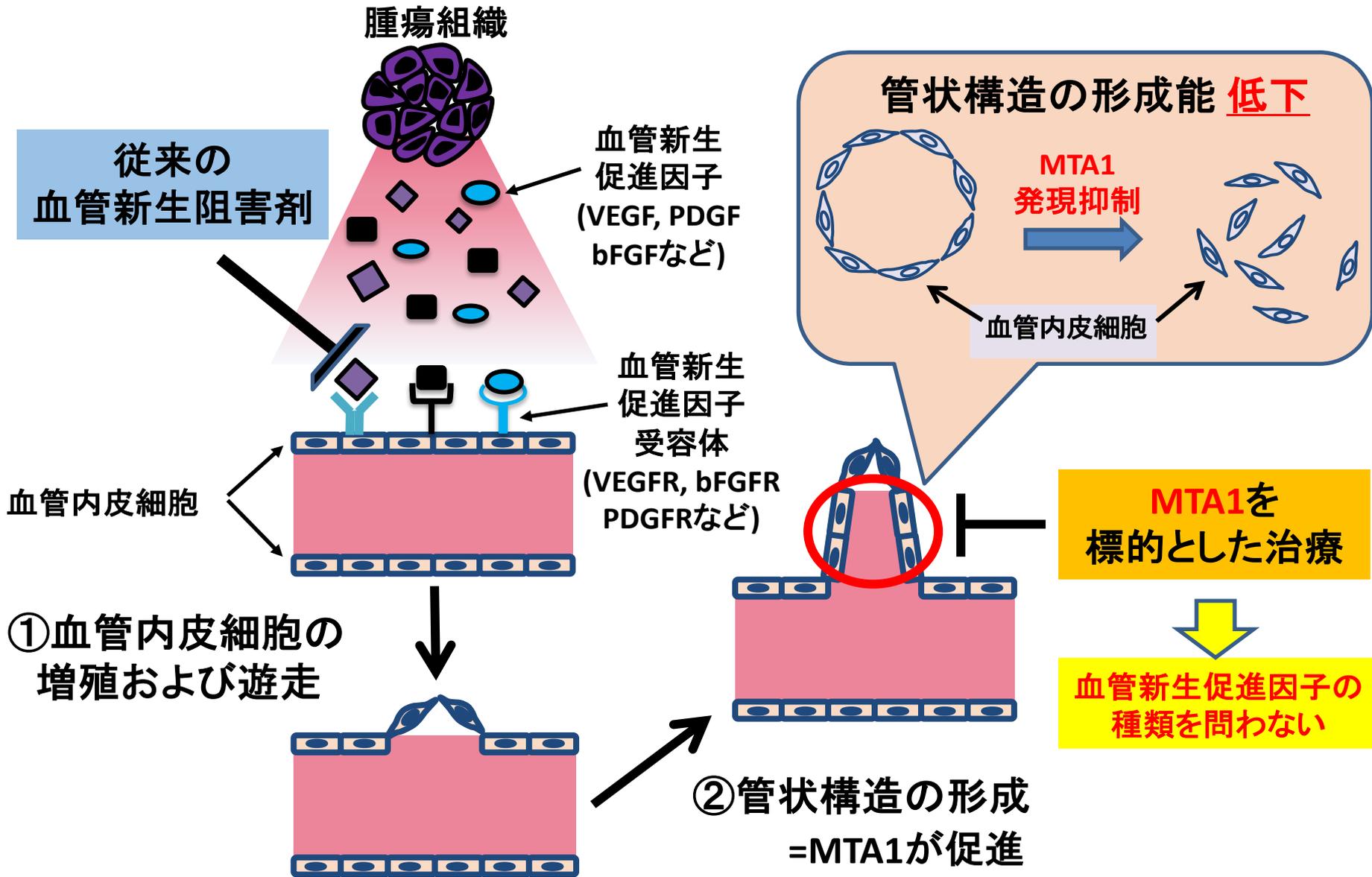
マウス皮下腫瘍
(退縮後)

83.5mm³

MTA1発現抑制剤投与による腫瘍内血管新生阻害

- 栄養・酸素供給阻害
- 腫瘍退縮効果

血管新生におけるMTA1の機能は、従来の血管新生阻害剤の標的部位とは異なる



本研究成果のポイント

- 血管の管状構造の形成(管腔形成)を促進する遺伝子“MTA1”を同定し、新たな血管新生メカニズムを世界で初めて明らかにした。
- 管腔形成阻害という新しいコンセプトに基づいた新規の血管新生阻害剤の開発につながる。

本研究成果を基に薬剤開発が期待できる疾患

- ・ 血管新生が増悪の原因となる疾患

腫瘍

増殖性糖尿病性網膜症

加齢黄斑変性症

未熟児網膜症

慢性関節リウマチ

尋常性乾癬症 等

- ・ 血管新生促進が治癒につながる疾患

褥瘡などの組織損傷 等

