



シリーズ名

病的血管内皮細胞の解析に向けた血管内皮細胞特異的レポーター・マウスの樹立

氏名・所属・役職

藤田 寿一・医学研究科 神経生理学・講師

### <概要>

医療技術の進歩により、国民の高齢化が進む我が国においては「がん」が死因の第一となっており、この「がんと闘う」ことが日本の医療における最重要課題である。現在、胃がん、肺がん、大腸がん、乳がん、および子宮がんが主要五大がんとして認識されており、いずれのがんにおいても、その生体内での増殖、あるいはがん転移の成立には腫瘍内の血管の新生が必須である。近年、がん微小環境下に存在している腫瘍内血管内皮細胞の生物学的特性は、正常な血管内皮細胞の性質とは異なることが、明らかになってきている。したがって、腫瘍内の血管新生メカニズムの解明や腫瘍血管の性質を明らかにすることは、腫瘍内の血管を標的としたがん治療の開発に重要である。

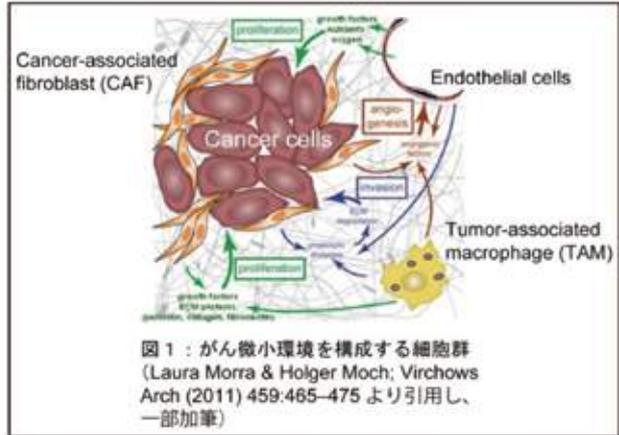


図1：がん微小環境を構成する細胞群 (Laura Morra & Holger Moch; Virchows Arch (2011) 459:465-475 より引用し、一部加筆)

本研究では①血管内皮細胞で特異的に発現する遺伝子の発現制御領域の下流に、選択マーカー遺伝子ユニットを組み込んだプラスミドを構築しマウスに遺伝子導入して、選択薬剤耐性遺伝子およびEGFPを血管内皮細胞で特異的に発現するトランスジェニック・マウスを樹立する。②樹立したトランスジェニック・マウスに癌細胞を移植して形成された腫瘍塊から、腫瘍血管内皮細胞をEGFPの蛍光を指標にFACSで分離して選択薬剤存在下で継代培養する。③トランスジェニック・マウス由来の正常血管内皮細胞と②で分離した腫瘍血管内皮細胞の遺伝子発現パターンをマイクロアレイ法により解析して、腫瘍血管内皮細胞で特異的に発現している遺伝子を同定する。④低分子化合物ライブラリーのスクリーニングにより腫瘍血管内皮細胞の機能を特異的に抑制する低分子化合物を探索する。また、腫瘍血管内皮細胞で特異的に発現するタンパク質の機能阻害剤を検索・同定して腫瘍血管内皮細胞に対する生物活性を検証することで、より特異的な腫瘍血管新生阻害療法の確立を目指す。

### <アピールポイント>

本研究は選択マーカー遺伝子ユニットを血管内皮細胞特異的に発現するトランスジェニック・マウスを用いて、がん微小環境をになう腫瘍血管内皮細胞を分離し継代培養する手法であるが、導入する選択マーカー遺伝子ユニットの発現を担う制御領域を、他の細胞において特異的な発現制御領域と置換することで、がん微小環境下に存在する血管内皮細胞以外の腫瘍特異的間質細胞をも分離可能であり、がん微小環境の実態をより深く理解できる。

### <利用・用途・応用分野>

がん微小環境下に存在する血管内皮細胞ばかりではなく、糖尿病における網膜症や腎症など血管病変が関与する疾患に関連する病変血管内皮細胞を効率的に分離・培養することが可能で応用範囲は広い。

### <関連する知的財産権・引用文献・学会発表など>

H. Fujita et al.; Local Activation of Rap1 Contributes to Directional Vascular Endothelial Cell Migration Accompanied by Extension of Microtubules on Which RAP1, a Rap1-associating Molecule, Localizes. J Biol Chem 280, 5022-5031, 2004.

### <関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/physiology2/>

### <他分野に求めるニーズ>

遺伝子改変動物作製技術、ケミカル・ライブラリー

キーワード

血管内皮細胞、がん微小環境、組織特異的遺伝子発現制御、トランスジェニック・マウス