

新規血管新生抑制因子の分離とこれを用いたがん転移阻止の試み

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-05-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Yamamoto, Hiroshi メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00065969

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



新規血管新生抑制因子の分離とこれを用いたがん転移阻止の試み

Research Project

All

Project/Area Number

09254217

Research Category

Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas

Allocation Type

Single-year Grants

Research Institution

Kanazawa University

Principal Investigator

山本 博 金沢大学, 医学部, 教授 (00115198)

Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)

高橋 豊 金沢大学, がん研究所, 助教授 (10179541)

米倉 秀人 金沢大学, 医学部, 助教授 (80240373)

Project Period (FY)

1997

Project Status

Completed (Fiscal Year 1997)

Budget Amount *help

¥2,500,000 (Direct Cost: ¥2,500,000)

Fiscal Year 1997: ¥2,500,000 (Direct Cost: ¥2,500,000)

Keywords

Angiogenesis / Antisense display / Inhibitor / Vascular endothelial cells / Tumor metatasis

Research Abstract

血管新生なしにはがんは増殖しえず転移巣も形成されない。したがって、血管新生制御のしくみを解き明かすことは制がん上の重要命題である。本研究の目的は、2種の新しいアプローチにより血管新生を制御する新しい因子の分離を試みることである。一つは"Antisense Display法"による内皮細胞増殖関連遺伝子のスクリーニングで、もう一つは心臓が産生する血管新生抑制因子の分離である。

1.Antisense Display法による新規血管新生関連遺伝子のスクリーニング

(1)10merアンチセンスレパートリーをサブグループに分け、ヒト微小血管内皮細胞の増殖を指標にスクリーニングを行い、最終的に内皮細胞増殖を抑制する単一のアン

チセンス分子種を同定した。

(2)同定されたアンチセンス配列に対応するセンスプライマーとアンカー型オリゴ(dT)プライマーを用い、内皮細胞ポリA⁺RNAを鋳型にRT-PCR法を行い候補cDNAを3種分離した。DNA配列データベースでの相溶性検索の結果、前者はミトコンドリアNADH-ubiquinone oxidoreductase chain3をコードするcDNAであることが判明した。また、後2者は新規遺伝子で、clone30は酵母のMIC1 cDNAと相溶性を示し、clone32はマウスのNck interacting kinase(NIK) cDNAと高い相溶性を示した。

(3)Clone 2、30、32の配列に特異的な16-18塩基のアンチセンスオリゴヌクレオチドおよび対照のセンスオリゴヌクレオチドをヒト微小血管内皮細胞の培養液に添加し、内皮細胞の増殖阻害を指標に機能検定を行った。その結果、clone2と30に相補的な長鎖アンチセンスがDNA合成を阻害した。Clone32に対するアンチセンスは、センスオリゴヌクレオチドと同様内皮細胞DNA合成に影響を及ぼさなかった。

2.新規血管新生抑制因子の分離・精製

(1)ヒト微小血管内皮細胞の培養液にウシ心臓抽出物を添加すると、内皮細胞の増殖が阻害されることが見い出された。心臓抽出物を種々のカラムクロマトグラフィーで分離し、各画分の内皮細胞増殖阻害活性を測定した結果、いくつかの異なる画分が阻害活性を示した。

(2)当該画分を、ヒト微小血管内皮細胞と平滑筋細胞の培養に添加したところ、少なくとも2種の画分が内皮細胞の増殖を特異的に阻害した。

3.次年度以降の研究計画で血管新生制御による癌転移阻止の可能性を追求するためのモデルとして予定している胃癌および大腸癌同所移植転移マウスモデルで、原発巣と転移巣形成のtime courseを決定した。

Report (1 results)

1997 Annual Research Report

Research Products (22 results)

All Other

All Publications (22 results)

[Publications] Yamagishi,S., et al.: "Advanced Glycation Endproducts-driven Angiogenesis in Vitro." Journal of Biological Chemistry. 272. 8723-8730 (1997) ▼

[Publications] Narushima,Y., et al.: "Structure,chromosomal localization,and expression of mouse genes encoding type III Reg,RegIIIα'RegIIIβ'RegIIIγ." Gene. 185. 159-168 (1997) ▼

[Publications] Noguchi,N., et al.: "Cyclic ADP-ribose binds to FK506-binding protein 12.6 to release Ca²⁺ from islet microsome." Journal of Biological Chemistry. 272. 3133-3136 (1997) ▼

[Publications] Nata,K., et al.: "Human gene encoding CD38(ADP-ribosyl cyclase/cyclic ADP-ribose hydrolase) : organization,nucleotide sequence and alternative splicing." Gene. 186. 285-292 (1997) ▼

[Publications] Hayashi,Y, et al.: "Induction of various blood-brain barrier properties in non-neural endothelial cells by close apposition to co-cultured astrocytes." Glia. 19. 13-26 (1997) ▼

[Publications] Yonemura,Y., et al.: "A possible role of cytokines in the formation of peritoneal dissemination." International Journal of Oncology. 11. 349-358 (1997) ▼

[Publications] Ogawa,H., et al.: "Functional properties of the unc-64 gene encoding a Caenorhabditis elegans syntaxin." Journal of Biological Chemistry. 273. 2192-2198 (1998) ▼

[Publications] Takamura,T., et al.: "Transgenic mice overexpressing type 2 nitric oxide synthase in pancreatic b cells developinsulin-dependent diabetes without insulinitis." Journal of Biological Chemistry. 273. 2493-2496 (1998) ▼

[Publications] Takahashi,Y., et al.: "Vessel counts and expression of vascular endothelial growth factor as prognostic factors in node-negative colon cancer." Arch Surg.132. 541-546 (1997) ▼

[Publications] Yamagishi,S, et al.: "Advanced glycation endproducts inhibit prostacyclin production and induce plasminogen activator inhibitor-1 in human microvascular endothelial cells." Diabetologia. (in press). (1998) ▼

[Publications] Takahashi,Y., et al.: "Angiogenesis in poorly differentiated medullary carcinoma of the tomach" Surgery Today. (in press). (1998) ▼

[Publications] Takahashi,Y., et al.: "Mutant p53 protein expression coorrelates with vessel count and expression of vascular endothelial growthfactor in human colon cancer." Int.J.Cancer. (in press). (1998) ▼

- [Publications] Takahashi,Y., et al.: "Significance of platelet-derived endothelial cell growth factor in the angiogenesis of human gastric cancer." Clin.Cancer Res.(in press). (1998) ▼
- [Publications] Segawa,Y., et al.: "Upregulation of retinal vascular endothelial growth factor mNRAs in spontaneously diabetic rats without ophthalmoscopic retinopathy." Ophthalmic Res.(in press). (1998) ▼
- [Publications] Kaneko,T., et al.: "A novel pyrimidine ribonucleoside phosphorylating enzyme in Escherichia coli." Nucleosides & Nucleotides. (in press). (1998) ▼
- [Publications] Yamagishi,S., et al.: "AGE and endothelial cells." Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. (in press). (1998) ▼
- [Publications] 山岸昌一 他: "Advanced glycation endproductsの血管新生活性について" 分子糖尿病学. 8. 243-249 (1997) ▼
- [Publications] 山本靖彦 他: "糖尿病-肺癌合併の分子メカニズム" 分子糖尿病学. 8. 251-255 (1997) ▼
- [Publications] 山本靖彦 他: "AGE受容体" 現代医療. 30. 144-147 (1998) ▼
- [Publications] 山本 博: "「医学のための基礎分子細胞生物学」" 平賀統一、伊達孝保、山本 博、野口民夫編(南山堂), 122 (1997) ▼
- [Publications] 山岸昌一 他: "「血管新生のメカニズムと疾患」H.2.h"周皮細胞" 室田誠逸、井藤英喜編(医薬ジャーナル社,東京), 141-149 (1997) ▼
- [Publications] 米倉秀人: "キーワード'98~99「高脂血症・動脈硬化」3章 血管新生" 斎藤 康、萩原俊男、馬淵,宏編(先端医学社)(印刷中), (1998) ▼

URL: <https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-09254217/>

Published: 1997-03-31 Modified: 2016-04-21