

総説 血管形成と再構築の基礎

血管新生の調節因子

佐藤 靖史

1. はじめに

血管新生は誘導因子と抑制因子とのバランスによって調節されており、血管新生が生じるには、誘導因子が抑制因子の作用を凌駕する必要があると考えられている。

血管新生には数多くの因子が関与し得るが、このことは血管新生の調節機構が極めて複雑であり、血管新生の生じる部位や時期、あるいは生理的血管新生と病的血管新生との違いなどによって主体となる調節因子が異なることを示唆しているのかもしれない。本総説では、これまでに報告されている血管新生の調節因子を、誘導因子と抑制因子に大別して解説する。

2. 誘導因子 (表1)

(1) VEGF (vascular endothelial growth factor)/VPF (vascular permeability factor)

VEGF/VPFは、内皮細胞に選択的に作用する増殖因子としてとして単離されたホモダイマーのポリペプチドであり、現在最も注目されている血管新生誘導因子であるが、この因子については渋谷博士が詳しく解説されるので、そちらを参照されたい。

(2) FGF (fibroblast growth factor) ファミリー

FGFには、互いに相同性を示す9つの分子があり、FGFファミリーを形成している。FGFは、上皮系、間葉系、神経系など多くの細胞に作用するが、個々の分子によって作用する細胞のスペクトルは異なっている。血管新生の誘導因子としてはaFGF (FGF-1) と bFGF (FGF-2) とが重要であるが、この2つの因子には分泌のためのシグナル配列がなく、分泌機構は不明である。

bFGFの産生は、トロニンピンやbFGF(1)、TNF- α (tumor necrosis factor- α)(2)などによって誘導される。さらにTNF- α にはbFGFの分泌を促進する効果もある。bFGFのmRNAからタンパクへの翻訳は、一般的な翻訳開始部位であるAUGコドン(Met)の他に、その5'上流に存在する3つのCUGコドン(Leu)からも開始されるため、1つの遺伝子から18kDaの他に22kDa、22.5kDa、24kDaの3つの高分子型bFGFが産生される可能性がある。そして、18kDa bFGFは細胞外へ分泌され得るのに対して、3つの高分子量bFGFに向核シグナルが存在するため、産生されたあと核へ集積する。

FGFは、ヘパリンまたはヘパリン硫酸に強い親和性を示すが、そのことが受容体との結合様式と細胞外マトリックスでの貯蔵という2つの特徴を生んでいる。bFGFは細胞膜のヘパリン硫酸と受容体とに結合するが、受容体に結合するためにはヘパリン硫酸の存在が必須である(3)。bFGFは、同一分子内に受容体結合ドメインとヘパリン結合ドメインとがあり、ヘパリン結合ドメインが細胞膜のヘパリン硫酸と結合することで、初めて受容体結合ドメインと受容体との結合が可能となるのである。bFGFは、細胞膜以外にも基底膜のヘパリン硫酸と結合する(4)。bFGFはヘパリン硫酸と結合した状態で安定であることから、基底膜ヘパリン硫酸はFGFの貯蔵庫として機能すると考えられ、プラスミンなどの酵素やヘパリンによって遊離して作用を発揮すると考えられている。

(3) EGF (epidermal growth factor) ファミリー

EGFファミリーには、EGF、TGF- α (transforming growth factor α)、HB-EGF (heparin binding EGF like growth factor)、AR (amphireglin)、RGF (vaccinia growth factor)などがあり、いずれもEGF受容体に結合するが、このうち血管新生誘導作用が報告

Table 1 Modulators of angiogenesis

Inducers	Inhibitors
angiogenin	angiostatin
angiotensin II	ChDI
B61	chondromodulin-1
1-butyryl-glycerol	IFNs
EGF family	IL-1
erythropoietin	IL-12
FGF family	IP-10
G-CSF/GM-CSF	2-methoxyestradiol
haptoglobin	PF-4
heparin/heparan sulfate	16kDa prolactin fragment
12-HETE	PRP
HGF	somatostatin
hyaluronan fragment	TGF- β *
histamine	tetrahydro-S
leukotriene C ₄	thrombospondin-1
NO	TIMPs
PAF	TNF- α *
PDGF-BB	1,25(OH) ₂ vitamin D ₃
PGE ₁ /E ₂	
pleiotropin	
proliferin	
SPARC fragment	
thymidine phosphorylase	
VEGF/VPF	

*They may induce angiogenesis under certain conditions.

されているのは、EGF と TGF- α である(5)。EGF は 50 個のアミノ酸からなるポリペプチドである。一方、TGF- α は、53 個のアミノ酸からなるが、その前駆体は C 末端側に膜貫通ドメインが連結した膜タンパクである。EGF の生体内での局在は唾液腺などに限られるのに対して、TGF- α は、より広範に存在し、一部の腫瘍細胞でも産生されることから、血管新生誘導因子としては、EGF よりも重要と考えられる。

(4) HGF (hepatocyte growth factor)

HGF は、肝細胞の増殖を促進する因子として単離されたが、上皮系の細胞遊走を促進するとして単離された scatter factor と同一であることが判明し、肝細胞だけでなくさまざまな細胞に作用することが明らかとなっている。HGF は、プラスミノゲンや PA などの線溶系酵

素に共通の kringle 構造を有しており、分子量 92 kDa の前駆体として産生され、細胞外でタンパク分解をうけて活性型の 60 kDa と 34 kDa のヘテロダイマーとなる。

HGF は、内皮細胞の遊走と増殖を促進し、in vivo において血管新生を惹起することが報告されている(6)。

(5) PDGF (platelet-derived growth factor)

PDGF には A 鎖、B 鎖があり、AA、AB、BB の 3 種類のダイマー（分子量 30 kDa）として産生・分泌される。内皮細胞は PDGF には反応しないとされていたが、最近、細小血管内皮細胞は PDGF-BB に反応し、PDGF-BB によって血管新生が惹起されることが報告された(7)。

(6) B61

B61 は、TNF- α や IL-1 の刺激に反応して内皮細胞で産生される 25 kDa のタンパクである。GPI (glycosyl

phosphatidylinositol) によって細胞膜にアンカーするが、遊離型としても存在し、受容体型チロシンキナーゼの1つである Eck のリガンドとなることが判明している。B61 は内皮細胞で産生され、その産生は TNF- α によって誘導されるが、誘導された B61 は内皮細胞膜の Eck に結合してオートクリン的に血管新生を惹起することが報告された(8)。

(7) G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) と GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor)

G-CSF は分子量 20 kDa, GM-CSF は分子量 18~24 kDa の糖タンパクで、いずれも血球細胞の増殖と分化を調節する因子であるが、血球細胞以外にも作用することが明らかとなり、内皮細胞に作用して血管新生を誘導することが報告された(9)。ただし、その活性は、bFGF などと比較すると強いものではない。

(8) プライオトロピン (pleiotropin)

プライオトロピンは、ヘパリンに親和性のある 18 kDa のポリペプチドであり、HARP (heparin affinity regulatory peptide) と呼ばれており、相同性のある midkine や RI-HB (retinoic acid induced heparin binding protein) と遺伝子ファミリーを形成している。

プライオトロピンは、主に神経組織において神経細胞突起の伸展を促進するが、それ以外にも多彩な作用を有することが明らかとなり、血管新生を誘導することも報告された(10)。

(9) IL-8 (interleukin 8)

IL-8 は白血球の走化性因子として単離された分子量 8 kDa のポリペプチドであり、ケモカインと総称される低分子量サイトカインに属している。ケモカインは、4つのシステイン残基のうち N 末端側の 2つのシステイン残基の間に他のアミノ酸が 1つ挿入されるか否かによって C-X-C サブファミリーと C-C サブファミリーに分類される。IL-8 は C-X-C サブファミリーのメンバーであるが、後述するように血管新生抑制因子の PF-4 や IP-10 も同じサブファミリーに属している。

最近、IL-8 は内皮細胞に直接作用してその遊走を促進し、血管新生を誘導することが報告された(11)。IL-8 は、マクロファージ、線維芽細胞、内皮細胞、ある種の癌細胞で産生されることが知られているが、特にマクロファージで産生される IL-8 は TNF- α とともに炎症性病変の血管新生に関与すると考えられている。

(10) プロリフェリン (proliferin)

プロリフェリンは、胎盤で産生されるプロラクチンファ

ミリーのポリペプチドホルモンであり、同じく胎盤で産生される PRP (proliferin related protein) とアミノ酸構造上 30%の相同性を有するが、プロリフェリンが血管新生を誘導するのに対して PRP は反対に血管新生を抑制する。胎盤では、妊娠中期までは血管新生がみられるが、この時期に一致してプロリフェリンが産生されている。そして、妊娠後期に胎盤の血管新生が抑制される時期になると、プロリフェリンから PRP へと産生が切り替わることが明らかとなっている(12)。以上より、これら 2つの因子は胎盤における血管新生の主要な調節因子の 1つと考えられる。

(11) エストラジオール (estradiol)

子宮粘膜や卵巣での血管新生が性周期と密接に関連することから、ステロイドホルモンであるエストロゲンが血管新生に何らかの影響を与えると考えられていた。Morales らは、17 β -エストラジオールが内皮細胞の遊走と増殖を促進して、血管新生を誘導すること、しかも卵巣摘除した動物では bFGF の血管新生作用が減弱しているが、エストロゲンを補充すると bFGF の作用が回復することから、エストラジオールが血管新生を促進することを明らかにした(13)。

(12) アンジオゲニン (angiogenin)

アンジオゲニンは、大腸癌細胞の培養上清から血管新生因子として単離された 14 kDa のポリペプチドであり、睨リボヌクレアーゼ・スーパーファミリーに属している。アンジオゲニンの血管新生作用にはこの RNase 活性が必要である(14)。ところが、アンジオゲニンは酵素活性中心とは異なるドメインを介して内皮細胞膜アクチンと結合し、ホスホリパーゼ系を賦活する(15)。内皮細胞膜アクチンは組織型プラスミノゲンアクチベーターによるプラスミン変換反応を助長するが、アンジオゲニンが内皮細胞膜アクチンに結合するとこの反応が促進され、内皮細胞の浸潤能を亢進することが報告されている(16)。また、アンジオゲニンは bFGF と同様に核に集積することも知られている(17)。

(13) チミジンホスホリラーゼ (thymidine phosphorylase)

Miyazono らは血小板から内皮細胞の遊走を促進して血管新生を誘導する 45 kDa のポリペプチドを単離し、PD-ECGF (platelet derived-endothelial cell growth factor) として報告したが、その後、この因子はチミジンホスホリラーゼと同一であることが判明した。チミジンホスホリラーゼの血管新生誘導作用には酵素活性が必要であることも明らかとなっているが、作用機序の詳細

は不明である(18).

(14) ハプトグロビン (haptoglobin)

ハプトグロビンは血中の遊離ヘモグロビンを肝臓へ輸送するための血漿タンパクであるが、このハプトグロビンに血管新生誘導作用のあることが報告された(19). 多発性血管炎や Wegener 肉芽腫など全身性血管炎のとき血漿ハプトグロビン濃度が上昇するが、これらの炎症性病変で見られる血管新生にハプトグロビンが関与する可能性が示唆されている.

(15) 細胞膜リン脂質代謝産物

アラキドン酸のシクロオキシゲナーゼ系の代謝産物としてはプロスタグランジン E1 (20) とプロスタグランジン E2 (21), リボキシゲナーゼ系の代謝産物としては 12HETE (22) とロイコトリエン C4 (23) に血管新生を誘導する作用がある.

PAF (platelet activating factor) は, *in vivo* の動物モデルにおいて血管新生を誘導することが報告されているが, 内皮細胞に直接作用して血管新生を誘導するか否かは不明である(24).

(16) 1-butryryl-glycerol

脂肪細胞が血管新生を誘導する因子を産生していることが以前より知られていたが, Dobson らは, 3T3 adipocyte の培養上清から脂溶性の血管新生誘導因子を単離して解析した結果, 1-butryryl-glycerol であることを明らかとした(25). 1-butryryl-glycerol は, 内皮細胞の遊走を促進するが, 増殖には作用しない.

(17) SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) の分解産物

SPARC は, 分子量 43 kDa のタンパクで, 別名オステオネクチンともいい, 発生や組織変化に際して広範な組織で産生され, 細胞外マトリックスに沈着して存在する. SPARC は内皮細胞の接着や細胞周期の進展を抑制するが, 一方プロテアーゼによって分解されて生じる分解産物のうち, KGHK 配列を含むものには強い血管新生誘導活性のあることが報告されている(26).

(18) 低分子量ヒアルロン酸

ヒアルロン酸はグルコサミノグリカンの一種で細胞外マトリックスの構成成分であるが, ヒアルロニダーゼによって分解されて低分子量ヒアルロン酸となると, ヒアルロン酸受容体 (RHAMM: the receptor for hyaluron mediated motility) に結合して細胞遊走などの作用を発現することが知られている. 低分子量ヒアルロン酸は内皮細胞膜に特異的に結合して血管新生誘導作用があることが報告されているが(27), 内皮細胞における

RHAMM の発現やその役割についての詳細は不明である.

(19) ヘパリンとヘパラン硫酸

ヘパリンとヘパラン硫酸もグルコサミノグリカンの一種である. 血管新生の部位には肥満細胞が存在することが知られており, 肥満細胞の産生するヘパリンが血管新生を促進しているのではないかと考えられていた. 実際, ヘパリンには血管新生誘導作用があるが, その作用は間接的なものであり, 機序として以下のようなことが考えられている.

FGF や VEGF はヘパリンやヘパラン硫酸に親和性があり, 分泌された一部は基底膜ヘパラン硫酸に結合する. いったん基底膜ヘパラン硫酸に結合すると標的細胞から隔離され作用を発揮することはできないが, 長く安定で活性を保持している. ヘパリンは基底膜ヘパラン硫酸に結合した FGF や VEGF と結合して基底膜から遊離し, 標的細胞への到達を促す.

血管新生抑制因子の中で, 後述する血小板第 4 因子 (PF-4) は, ヘパリンに親和性があり, 血小板から放出されると内皮細胞表面のヘパラン硫酸に結合して, bFGF や VEGF の受容体への結合を阻害する. ヘパリンは PF-4 と結合して結合部位から遊離するため, 内皮細胞表面から PF-4 は排除される.

(20) 血流および血管作動性因子

血流は血管の発育を促す重要な因子であるが, その機序は十分には解明されていない. 最近, 血流などの物理的刺激によって内皮細胞のさまざまな遺伝子が誘導されることが注目されているが, その詳細は安藤博士が解説されるのでそちらを参照されたい.

血管作動性物質として, 血管拡張性の NO (28) やヒスタミン(29) が血管新生を誘導することが報告されている. また, アンジオテンシン II は, 血管収縮と共に血管のリモデリングに関与するが, 血管新生の誘導作用があることも報告されている(30).

3. 抑制因子 (表 1)

(1) TGF- β (transforming growth factor β)

TGF- β は血管新生に対して, 抑制, 成熟, あるいは誘導と複雑に作用すると考えられるが, この因子については宮園博士が詳しく解説されるのでそちらを参照されたい.

(2) TNF- α

TNF- α は, 腫瘍に出血壊死を起こす因子として発見された分子量 25 kDa のポリペプチドである. TNF- α

は血管新生に対して2面的に作用し、*in vivo*において低濃度では血管新生を誘導し、高濃度では抑制する。TNF- α による血管新生の誘導は前述したbFGFやP-61の産生を介した間接作用であり、直接的には内皮細胞の増殖抑制(31)や、PAI-1の発現誘導(32)によって血管新生を抑制すると考えられる。

(3) IFN (interferon)

IFNは抗ウイルス物質として発見されたタンパクで、 α 、 β 、 γ の3種類がある。IFN- α と β とは互いに60~70%の相同性があり、同一の受容体に結合するが、IFN- γ は、 α や β とは相同性はなく、受容体も異なっている。

IFN- γ は培養内皮細胞の管腔形成を抑制するが、IFN- α は管腔形成を促進することが報告されている(33)。ところが、IFN- α はhemangiomaやカポジ肉腫の治療に有効であり、*in vivo*では血管新生抑制に作用すると考えられる。

(4) IL-1 (interleukin 1)

IL-1にはIL-1 α とIL-1 β の2つがあり、お互いの相同性は26%にすぎないが、高次構造は類似しており、同一の受容体に結合して免疫応答や炎症反応などに多彩な活性を発揮する。IL-1は、内皮細胞を含むさまざまな細胞で産生されるが、aFGFやbFGFと同様に分泌のためのシグナル配列を欠如している。

IL-1は、内皮細胞の増殖を抑制し、bFGFによって誘導される血管新生を抑制するが、その作用機序の一つとして内皮細胞のFGF受容体のダウンレギュレーションが示唆されている(34)。

(5) IL-12 (interleukin 12)

IL-12は、分子量40kDaと35kDaのポリペプチドがS-S結合したヘテロダイマーで、ナチュラルキラー(NK)細胞や細胞障害性Tリンパ球の増殖促進と機能増強作用を有している。

IL-12には、固型腫瘍の発育や転移を抑制する作用があることが知られているが、その作用の少なくとも一部は腫瘍血管新生の抑制によること、またIL-12の血管新生抑制作用は、IFN- γ の誘導を介した間接作用であることが報告された(35)。

(6) 血小板第4因子 (PF-4: platelet factor 4)

PF-4は血小板に含有されるヘパリン親和性のポリペプチドで、IL-8や後述するIP-10と同様にケモカインのC-X-Cサブファミリーに属している。PF-4は70個のアミノ酸からなるポリペプチドであるが、通常は4量体を形成する。C末端にヘパリン親和性ドメインを有

しており、血小板から血中に放出された後は血管壁のヘパリン硫酸と結合する。

PF-4は内皮細胞の増殖と遊走を阻害して血管新生を抑制するが、この活性中心はC末端にある(36)。また、PF-4の増殖抑制作用は16番目のスレオニンと17番目のセリンの間が切断されると著しく増強する(37)。PF-4はbFGFやVEGFの受容体への結合を阻害する作用を有するが(38, 39)、bFGFやVEGFの受容体結合阻害とは無関係に内皮細胞の増殖を直接抑制することも報告されている(40)。

(7) IP-10 (interferon-inducible protein 10)

IP-10は、IFN- γ に反応して線維芽細胞、内皮細胞などで産生が誘導される分子量8kDaのポリペプチドで、ケモカインのC-X-Cサブファミリーに属しており、一次構造はPF-4と31%、IL-8と26%相同である。

IP-10はTリンパ球や単球の遊走を促進することが知られているが、最近、血管新生を抑制する作用のあることが報告された(41, 42)。IP-10はIFN- γ によって誘導されることから、IFN- γ の血管新生抑制作用の少なくとも一部はこのIP-10を介している可能性がある。

(8) 16kDaプロラクチンフラグメントとPRP

プロラクチンは下垂体前葉から分泌される分子量23kDaのポリペプチドホルモンであるが、分泌後に下垂体前葉や標的組織で分解されて分子量16kDaと8kDaのフラグメントを生じる。このうちN側端の16kDaフラグメントは、内皮細胞膜に存在するプロラクチン受容体とは異なる結合部位(16kDaプロラクチンフラグメント受容体)と特異的に結合し、内皮細胞の増殖を阻害して血管新生を抑制する(43)。そして、この16kDaフラグメントの細胞増殖抑制作用は、VEGFやbFGFによる内皮細胞増殖のシグナル伝達経路のうちMAPキナーゼの活性化を選択的に阻害するためであることが明らかとなっている(44)。

PRPは、血管新生誘導因子のプロリフェリンの項で説明したように妊娠後期に胎盤で産生されるプロラクチンファミリーのポリペプチドで、内皮細胞の増殖を抑制する作用を有しているが、PRPが16kDaプロラクチンフラグメントと受容体を共有する可能性が示唆されている(45)。

(9) 血管静止性ステロイド

ある種のステロイドホルモンは、血管新生を抑制することから血管静止性ステロイドと呼ばれている。

グルココルチコイドのうちでは、ヒドロコルチゾンとテトラヒドロ-Sがヘパリンとの共存下で血管新生

を抑制する(46).

エストロジェンの代謝産物である 2-methoxy-estradiol は内皮細胞の遊走と増殖を抑制して血管新生を抑制する。しかも、この作用にはグルココルチコイドのようにヘパリンが共存する必要はない(47)。

ビタミン D は、Ca 代謝だけでなく細胞分化にも作用することが知られているが、活性型の 1,25(OH)₂D₃ には血管新生抑制作用のあることが報告されている(48)。

(10) TIMP (tissue inhibitor of metalloproteases)

マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) は、細胞外マトリックスを消化するうえで必要な酵素群であるが、その作用は特異的阻害因子である TIMP (tissue inhibitor of metalloproteases) によって制御されている。TIMP には互いに相同性のある TIMP-1, 2, 3 の 3 つがあり、TIMP-1 は糖タンパクであるのに対して、TIMP-2, 3 は糖鎖の修飾を受けない。これら 3 つのうちでは、特に TIMP-2 が MMP の活性を阻害するだけでなく、内皮細胞の増殖を抑制して、血管新生を著明に抑制することが報告されている(49)。

Moses らは、軟骨細胞から血管新生阻害因子を単離して ChDI (chondrocyte derived inhibitor) として報告したが、この因子は内皮細胞の遊走と増殖を抑制するが、N 末端側が TIMP と相同性があり TIMP 活性を有している(50)。

(11) アンジオスタチン (angiostatin)

O'Reilly は、マウスの皮下に Lewis 肺癌細胞を移植して肺転移の状態を観察中に、ある細胞株では皮下の移植した腫瘍が存在する間は肺転移巣は微小のまま留まるが、皮下の腫瘍を除去すると肺転移巣が急速に増大することを認め、その機序を解析した。そして、皮下に移植した腫瘍から血管新生抑制因子が放出され、それが肺転移巣での血管新生を阻止して転移巣を“冬眠”の状態に維持していることを明らかにした。さらに、その血管新生因子を同定したところ、プラスミノゲンの一部 (kringle 1~3 を含む) とアミノ酸構造上 98% 相同のペプチドであることを明らかとしアンジオスタチンと命名した(51)。アンジオスタチンは担癌動物の血中や尿中に存在することが証明されているが、はたしてプラスミノゲンの分解産物であるのか、あるいはプラスミノゲン関連の新規の遺伝子産物であるのか現時点では不明である。

4. 終わりに

血管新生の調節因子を誘導因子と抑制因子に大別して

解説した。ただし、報告されている多くの因子は、特定の実験条件において血管新生を調節する作用を発揮するのであるが、実際に生体内で血管新生調節因子として作用しているという確証が得られているものは数える程しかない。今後検討されるべき課題である。

文 献

- 1) Weich HA, Iberg N, Klagsbrun M and Folkman J: Transcriptional regulation of basic fibroblast growth factor gene expression in capillary endothelial cells. *J Cell Biochem* **47**, 158-164 (1991)
- 2) Okamura K, Sato Y, Matsuda T, Hamanaka R, Ono M, Kohno K and Kuwano M: Endogenous basic fibroblast growth factor-dependent induction of collagenase and interleukin-6 in tumor necrosis factor-treated human microvascular endothelial cells. *J Biol Chem* **266**, 19162-19165 (1991)
- 3) Yayon A, Klagsbrun M, Esko JD, Leder P and Ornitz DM: Cell surface, heparin-like molecules are required for binding of basic fibroblast growth factor to its high affinity receptor. *Cell* **64**, 841-848 (1991)
- 4) Folkman J, Klagsbrun M, Sasse J, Wadzinski M, Ingber D and Voldavsky I: A heparin-binding angiogenic protein - basic fibroblast growth factor - is stored within basement membrane. *Am J Pathol* **130**, 393-400 (1988)
- 5) Schreiber AB, Winkler ME and Derynck R: Transforming growth factor-alpha: a more potent angiogenic mediator than epidermal growth factor. *Science* **232**, 1250-1253 (1986)
- 6) Bussolino F, Di Renzo MF, Ziche M, Bocchietto E, Olivero M, Naldini L, Gaudino G, Tamagnone L, Coffa A and Comoglio PM: Hepatocyte growth factor is a potent angiogenic factor which stimulates endothelial cell motility and growth. *J Cell Biol* **119**, 629-641 (1992)
- 7) Battegay EJ, Rupp J, Iruela AL, Sage EH and Pech M: PDGF-BB modulates endothelial proliferation and angiogenesis in vitro via PDGF beta-receptors. *J Cell Biol* **125**, 917-928 (1994)
- 8) Pandey A, Shao H, Marks RM, Polverini PJ and Dixit VM: Role of B61, the ligand for the Eck receptor tyrosine kinase, in TNF-alpha-induced angiogenesis. *Science* **268**, 567-569 (1995)
- 9) Bussolino F, Ziche M, Wang JM, Alessi D, Morbidelli L, Cremona O, Bosia A, Marchisio PC and Mantovani A: In vitro and in vivo activation of endothelial cells by colony-stimulating factors. *J Clin Invest* **87**, 986-995 (1991)
- 10) Laaroubi K, Delbe J, Vacherot F, Deagranges P, Tardieu M, Jaye M, Barritault D and Courty J:

- Mitogenic and in vitro angiogenic activity of human recombinant heparin affn regulatory peptide. *Growth Factors* **10**, 89-98 (1994)
- 11) Koch AE, Polverini PJ, Kunkel SL, Harlow LA, DiPietro LA, Elnor VM, Elnor SG and Strieter RM: Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. *Science* **258**, 1798-1801 (1992)
 - 12) Jackson D, Volpert OV, Bouck N and Linzer DIH: Stimulation and inhibition of angiogenesis by placental proliferin and proliferin-related protein. *Science* **266**, 1581-1584 (1994)
 - 13) Morales DE, McGowan KA, Grant DS, Maheshwari S, Bhartiya, D, Cid MC, Kleinman HK and Schnaper HW: Estrogen promotes angiogenic activity in human umbilical vein endothelial cells in vitro and in a murine model. *Circulation* **91**, 755-763 (1995)
 - 14) Shapiro R and Vallee BL: Human placental ribonuclease inhibitor abolishes both angiogenic and ribonucleolytic activities of angiogenin. *Proc Natl Acad Sci USA* **84**, 2238-2241 (1987)
 - 15) Bicknell R and Vallee BL: Angiogenin activates endothelial cell phospholipase C. *Proc Natl Acad Sci USA* **85**, 5961-5965 (1988)
 - 16) Hu G-F, Riordan JF and Vallee BL: Angiogenin promote invasiveness of cultured endothelial cells by stimulation of cell-associated proteolytic activities. *Proc Natl Acad Sci USA* **91**, 12096-12100 (1994)
 - 17) Moroianu J and Riordan JF: Nuclear translocation of angiogenin in proliferating endothelial cells is essential to its angiogenic activity. *Proc Natl Acad Sci USA* **91**, 1677-1681 (1994)
 - 18) Miyadera K, Sumizawa T, Haraguchi M, Yoshida H, Konstanty W, Yamada Y and Akiyama S: Role of thymidine phosphorylase activity in the angiogenic effect of platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase. *Cancer Res* **55**, 1687-1690 (1995)
 - 19) Cid MC, Grant DS, Hoffman GS, Auerbach R, Fauci AS and Kleinman HK: Identification of haptoglobin as an angiogenic factor in sera from patients with systemic vasculitis. *J Clin Invest* **91**, 977-985 (1993)
 - 20) Ziche M, Jones J and Gullino PM: Role of prostaglandin E1 and copper in angiogenesis. *J Natl Cancer Inst* **69**, 475-482 (1982)
 - 21) Form DM and Auerbach R: PGE2 and angiogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med* **172**, 214-218 (1983)
 - 22) Tang DG, Renaud C, Stojakovic S, Diglio CA, Porter A and Honn KV: 12(S)-HETE is a mitogenic factor for microvascular endothelial cells: its potential role in angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* **211**, 462-468 (1995)
 - 23) Kanayasu T, Nakao HJ, Asuwa N, Morita I, Ishii T, Ito H and Murota S: Leukotriene C4 stimulates angiogenesis in bovine carotid artery endothelial cells in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* **159**, 572-578 (1989)
 - 24) Andrade SP, Vieira LB, Bakhle YS and Piper PJ: Effects of platelet activating factor (PAF) and other vasoconstrictors on a model of angiogenesis in the mouse. *Int J Exp Pathol* **73**, 503-513 (1992)
 - 25) Dobson DE, Kambe A, Block E, Dion T and Lu H: 1-Butyryl-glycerol: a novel angiogenesis factor secreted by differentiating adipocytes. *Cell* **61**, 223-230 (1990)
 - 26) Lane TF, Iruela-Arispe ML, Johnson RS and Sage EH: SPARC is a source of copper-binding peptides that stimulate angiogenesis. *J Cell Biol* **125**, 929-943 (1994)
 - 27) West DC, Hampson IN, Arnold F and Kumar S: Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid. *Science* **228**, 1324-1326 (1985)
 - 28) Ziche M, Morbidelli L, Masini E, Amerini S, Granger HJ, Maggi CA, Geppetti P and Ledda F: Nitric oxide mediates angiogenesis in vivo and endothelial cell growth and migration in vitro promoted by substance P. *J Clin Invest* **94**, 2036-2044 (1994)
 - 29) Sorbo J, Jakobsson A and Norrby K: Mast-cell histamine is angiogenic through receptors for histamine1 and histamine2. *Int J Exp Pathol* **75**, 43-50 (1994)
 - 30) Le NF, Hekking JW, Van SH, Slaaf DW and Struyker BH: Angiotensin II stimulates angiogenesis in the chorio-allantoic membrane of the chick embryo. *Eur J Pharmacol* **195**, 305-306 (1991)
 - 31) Schweigerer L, Malerstein B and Gospodarowicz D: Tumor necrosis factor inhibits the proliferation of cultured capillary endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* **143**, 997-1004 (1987)
 - 32) Mawatari M, Okamura K, Matsuda T, Hamanaka R, Mizoguchi H, Higashio K, Kohno K and Kuwano M: Tumor necrosis factor and epidermal growth factor modulate migration of human microvascular endothelial cells and production of tissue-type plasminogen activator and its inhibitor. *Exp Cell Res* **192**, 574-580 (1991)
 - 33) Maheshwari RK, Srikantan V, Bhartiya D, Kleinman HK and Grant DS: Differential effects of interferon gamma and alpha on in vitro model of angiogenesis. *J Cell Physiol* **146**, 164-169

- (1991)
- 34) Cozzolino F, Torcia M, Aldinucci D, Ziche M, Almerigogna F, Bani D and Stern DM: Interleukin 1 is an autocrine regulator of human endothelial cell growth. *Proc Natl Acad Sci USA* **87**, 6487-6491 (1990)
 - 35) Voest EE, Kenyon BM, O'Reilly MS, Truitt G, D'Amato RJ and Folkman J: Inhibition of angiogenesis in vivo by interleukin 12. *J Natl Cancer Inst* **87**, 581-586 (1995)
 - 36) Maione TE, Gray GS, Petro J, Hunt AJ, Donner AL, Bauer SL, Carson HF and Sharpe RJ: Inhibition of angiogenesis by recombinant human platelet factor-4 and related peptides. *Science* **247**, 77-79 (1990)
 - 37) Gupta SK, Hassel T and Singh JP: A potent inhibitor of endothelial cell proliferation is generated by proteolytic cleavage of the chemokine platelet factor 4. *Proc Natl Acad Sci USA* **92**, 7799-7803 (1995)
 - 38) Sato Y, Abe M and Takaki R: Platelet factor 4 blocks the binding of basic fibroblast growth factor to the receptor and inhibits the spontaneous migration of vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* **172**, 595-600 (1990)
 - 39) Gengrinovitch S, Greenberg SM, Cohen T, Gitay-Goren H, Rockwell P, Maione TE, Levi B-Z and Neufeld G: Platelet factor-4 inhibits the mitogenic activity of VEGF121 and VEGF165 using several concurrent mechanisms. *J Biol Chem* **270**, 15059-15065 (1995)
 - 40) Gupta SK and Singh JP: Inhibition of endothelial cell proliferation by platelet factor-4 involves a unique action of S phase progression. *J Cell Biol* **127**, 1121-1127 (1994)
 - 41) Strieter RM, Kunkel SL, Arenberg DA, Burdick MD and Polverini PJ: Interferon gamma-inducible protein 10 (IP-10), a member of the C-X-C chemokine family, is an inhibitor of angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* **210**, 51-57 (1995)
 - 42) Angiolillo AL, Sgadari C, Taub DD, Liao F, Farber JM, Maheshwari S, Kleinman HK, Reaman GH and Tosato G: Human interferon-inducible protein 10 is a potent inhibitor of angiogenesis in vitro. *J Exp Med* **182**, 155-162 (1995)
 - 43) Clapp C, Martial JA, Guzman RC, Rentier DF and Weiner RI: The 16-kilodalton N-terminal fragment of human prolactin is a potent inhibitor of angiogenesis. *Endocrinology* **133**, 1292-1299 (1993)
 - 44) D'Angelo G, Struman I, Martial J and Weiner RI: Activation of mitogen-activated protein kinase by vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in capillary endothelial cells is inhibited by the antiangiogenic factor 16-kDa N-terminal fragment of prolactin. *Proc Natl Acad Sci USA* **92**, 6374-6378 (1995)
 - 45) Clapp C and Weiner RI: A specific, high affinity, saturable binding site for the 16-kilodalton fragment of prolactin on capillary endothelial cells. *Endocrinology* **130**, 1380-1386 (1992)
 - 46) Crum R, Szabo S and Folkman J: A new class of steroids inhibits angiogenesis in the presence of heparin or a heparin fragment. *Science* **230**, 1375-1378 (1985)
 - 47) Fotsis T, Zhang Y, Pepper MS, Adlercreutz H, Montesano R, Nawroth PP and Schweigerer L: The endogenous oestrogen metabolite 2-methoxyoestradiol inhibits angiogenesis and suppresses tumour growth. *Nature* **368**, 237-239 (1994)
 - 48) Oikawa T, Hirotani K, Ogasawara H, Katayama O, Iwaguchi T and Hiragun A: Inhibition of angiogenesis by vitamin D3 analogues [published erratum appears in *Eur J Pharmacol* 1990 Jul 17;182(3):616]. *Eur J Pharmacol* **178**, 247-250 (1990)
 - 49) Murphy AN, Unsworth EJ and Stetler-Stevenson WG: Tissue inhibitor of metalloproteases-2 inhibits bFGF-induced human microvascular endothelial cell proliferation. *J Cell Physiol* **157**, 351-358 (1993)
 - 50) Moses MA, Sudhalter J and Langer R: Isolation and characterization of an inhibitor of neovascularization from scapular chondrocytes. *J Cell Biol* **119**, 475-482 (1992)
 - 51) O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, Lane WS, Cao Y, Sage EH and Folkman J: Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* **79**, 315-328 (1994)

Abstract – Regulators of angiogenesis. Yasufumi SATO (Department of Vascular Biology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Seiryō-machi 4-1, Aoba-ku, Sendai 980-77, Japan). *Folia Pharmacol. Jpn.* **107**, 109~117 (1996)

Endothelial cells lining the lumen of vessels are maintained in the quiescent state and play important physiological roles. Yet, they can be de-differentiated and become one of the most rapidly proliferating of all cell types when stimulated. Angiogenesis or neovascularization is defined as the formation of new capillary vessels from existent microvessels, which plays a major role in the evolvement of a vascular supply in tissue during development or remodeling and disease. Angiogenesis is believed to be regulated by the balance between inducers and inhibitors. In this review article, I will summarize the molecules that regulate the process of angiogenesis.

著者プロフィール

佐藤 靖史

◇東北大学加齢医学研究所教授（腫瘍循環研究分野）。医学博士。◇1978年神戸大学医学部卒業，神戸大学医学部附属病院で1年間内科研修したのち神戸大学医学部第3内科に入局（藤田拓男教授）し，東京都養育院附属病院（現東京都老人医療センター）および国立療養所兵庫中央病院で内科臨床に従事。'82年大分医科大学第一内科に移籍（高木良三郎教授）し，同大学生化学教室研究生となる（桑野信彦教授）。'85年大分医科大学第一内科助手となり，'87年3月九州大学医学部より医学博士の学位受領。'87年-'89年ニューヨーク大学医学部細胞生物学教室（ダニエルリフキン教授）に留学したのち，'89年大分医科大学第一内科助手に復帰。'94年12月より現職。◇研究テーマ：血管新生の調節機構，潜在型 TGF- β 活性化の制御機構。◇趣味：音楽と絵画の鑑賞。

