

平成 29 年 4 月 19 日

平成 28 年度独立行政法人日本学術振興会
藤田記念医学研究振興基金研究助成事業研究概要報告書

独立行政法人日本学術振興会理事長殿

研究者所属・職 東京女子医科大学 医学部
解剖学・発生生物学講座・助教
氏 名 北原 秀治

本助成事業による研究について、次のとおり報告します。

1. 研究課題名 微小循環系の制御による消化管腫瘍の悪性化阻止への試み (英文名) Novel strategies and approaches for anti-angiogenic therapy in gastrointestinal tumors
2. 研究実施期間 平成 28 年 4 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日
3. 助成金額 1,000,000円
4. 研究の目的 悪性腫瘍は、その増殖のために、酸素や栄養分の供給が不可欠であり、様々な増殖因子群による複雑な分子経路を利用して血管やリンパ管の新生、そして腫瘍微小環境の構築を行なっている。また、予後を決める重要な問題として、微小循環系を介したリンパ節転移や遠隔転移、そしてその転移先の微小環境の事前構築がある。したがって、その腫瘍微小環境の中でも主役である微小循環系の新生メカニズムの解明は、抗血管療法、抗リンパ管療法などの臨床治療への応用に不可欠である。しかし、腫瘍血管やリンパ管がどのような機序で、どのような形態的变化を伴って新生していくのか？また、どのような形態変化が起こって転移が成立するのか？という問題は移植腫瘍の研究ではすすんでいるものの、臨床で最も重大な関心事である生体内の現場、つまり自然発症腫瘍において、未だ未解決のままである。 本研究の目指す最終的ゴールは、上皮の悪性化に伴う腫瘍血管・リンパ管の変化を防ぎ、腫瘍を構成する微小環境を正常化させ、細胞の悪性転化自体を防ぎ、失われた免疫力をも取り戻す画期的な抗脈管（血管、リンパ管）療法、そして抗腫瘍微小環境薬の開発のための基礎的理解を得る事である。

5. 研究概要報告

申請者は、消化管に腫瘍を自然発症する *Apc^{Min/+}*マウスに、腫瘍細胞に特異的に発現する血管新生因子 Vasohibin-2 (VASH2) をノックアウトしたマウスを掛け合わせて、*Apc^{Min/+}/Vash2^{-/-}*マウスを作製することに成功し、Vash2 欠損下で自然発症する腫瘍の増殖および微小循環系（血管、リンパ管）の変化の過程を、そしてその腫瘍微小環境の変化を、形態的、機能的に解析し、抗腫瘍血管療法をはじめとする治療への応用を目的として研究を行った。

生後 12 週より消化管に腫瘍を多発する *Apc^{Min/+}*マウスにおいて、高脂肪食や、慢性炎症を惹起する硫酸デキストランを経口投与し、発生する腫瘍を悪性かさせた。その消化管上皮が腫瘍化していく段階で、異型を示す腫瘍細胞に Vash2 の発現が見られた。また、その周囲には異形を示す腫瘍血管も多数観察できた。次に Vash2 をノックアウトしたマウスに腫瘍を移植したモデルにおいて、有意に腫瘍増殖の抑制と腫瘍血管新生の抑制が見られた。これらの結果より、内因性の Vash2 をノックアウトすることでも、腫瘍成長の抑制や、血管の変化が確認できた。

そこで、*Apc^{Min/+}/Vash2^{-/-}*マウスを作製し、その腫瘍血管の微細構造、そして腫瘍微小環境の変化を見ると、*Apc^{Min/+}*マウスの腫瘍血管は周皮細胞の被覆が不十分な未熟な形態であるのに比して、*Apc^{Min/+}/Vash2^{-/-}*マウスの腫瘍血管は周皮細胞で被覆された成熟化した血管の形態であった。さらに、*Apc^{Min/+}/Vash2^{-/-}*マウスに発症する腫瘍を観察してみると、消化管における腫瘍の発症率に有意な低下がみられた。また、その微小環境の変化をマイクロアレイにて解析してみると、慢性炎症や腫瘍発症に関係のある IL-6 ファミリーやエピレグリンなどの発現が優位に下がっていた。このように、腫瘍血管を含む腫瘍内微小環境を制御することができれば、結果的に腫瘍微小環境が正常状態に近づき、腫瘍発症に関連する慢性炎症も押さえられることが確認できた。今後、Vash2 を制御することは、血管新生のみならず、腫瘍増殖の抑制ができ、将来の臨床応用への可能性が示唆された。

6. 研究成果の発表について

独立行政法人日本学術振興会藤田記念医学研究振興基金研究助成事業の英文称：
「JSPS Fujita Memorial Fund for Medical Research」

研究者所属・職 東京女子医科大学・助教
氏 名 北原秀治

○論文発表 発表者名、テーマ名、発表誌名・巻号、発刊年月を記入してください。
また、別刷り2部を必ず添付してください。

○#1 **Kitahara S**, Desaki J, Yoshii A, Matsui A, Ezaki T. Fine structure study of the partial remodeling of capillary network in the extensor digitorum longus muscle of the normal adult rat. *Microscope*. 2016; 65 (6): 508-516.

○#2 **Kitahara S**, Matsui A, Yoshii A, Kuwahara Y, Nishio M, Saeki K, Ezaki T. Endothelial Cell Transplants in Tumors Restore Normal Vasculature, Reduce Tumor Hypoxia, and Suppress Tumor Outgrowth. *J Oral Bio Sci*. 2016; 58 (4): 150-157

○口頭発表 発表者名、テーマ名、会合名、発表年月日を記入してください。

#1 2017/3/30 ○消化管における有効ながん治療のための腫瘍内微小環境の再構築
第122回日本解剖学会総会シンポジウム

#2 2017/2/25 **がんと向き合う**
ボストン日本人研究者交流会

#3 2016/7/21 ○有効ながん治療のための腫瘍内微小環境の再構築
昭和大学セミナー

#4 2016/7/19 ○有効ながん治療のための腫瘍内微小環境の再構築
東京医科大学 先端医科学・特別講義

○著 書 著者名、出版社名、刊行年月日、共著または単著の別を明記してください

注：

- (1) 研究成果を学会誌等で発表する場合には、独立行政法人日本学術振興会藤田記念医学研究振興基金研究助成事業による助成を受けた旨を必ず明記して下さい。
また、その別刷り2部を「研究概要報告書」と共に必ず提出して下さい。
- (2) 本基金の助成に係る代表的な論文、口頭発表及び著書にはタイトルの前に○を付けて下さい。