



腫瘍血管内皮細胞の多様性獲得機構の解明と治療への応用

研究者所属・職名 : 大学院歯学研究院・教授

ふりがな ひだ きょうこ

氏名 : 樋田 京子

主な採択課題 :

- [新学術領域研究\(研究領域提案型\)「細胞社会をつなぐ血管内皮細胞のダイバーシティー獲得機構の解明」\(2018-2019\)](#)
- [基盤研究\(B\)「口腔がんエクソソームによるがんの転移促進機構の解明と転移制御への応用」\(2018-2020\)](#)

分野 : 腫瘍生物学関連、病態医化学関連、
外科系歯学

キーワード : 腫瘍血管内皮細胞、多様性、がん、転移、がん微小環境

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？(研究の背景・目的)

全身に張り巡らされている血管は全ての組織に存在し、疾患の発生にも重要な役割を担う。実際に、日本人の死因第1位のがんの死因9割を占める転移にも血管新生が不可欠である。近年、血管は酸素などを運ぶ単なる管としてだけでなく、様々な形で周囲の細胞・組織と相互に作用しあい、病態形成過程にも多彩な特徴や役割を有していることが明らかになってきた。近年、がん微小環境には様々な細胞が存在し、がん細胞、線維芽細胞、マクロファージの多様性についての研究は活発に進められている。しかし、腫瘍血管の多様性に関しては多くが未知のままである。我々はこれまで腫瘍血管の内側の細胞(腫瘍血管内皮細胞)ががん微小環境により異なる形質を獲得することを多様性ダイバーシティーの獲得メカニズムとがん悪性化への関与ならびに分子機構を解明することとした。

●研究するにあたっての苦労や工夫(研究の手法)

本研究の遂行にはがん組織からの腫瘍血管内皮細胞の分離が不可欠であったが、がん組織には様々な種類の細胞が網目のような細胞間基質成分に絡まるように存在していること、さらに腫瘍血管内皮細胞の細胞接着分子の発現も高いことから、純度の高い腫瘍血管内皮細胞の分離は平易ではなかった。また、がん組織細胞集団のうち、わずか1~2%足らずしか血管内皮細胞は存在しておらず、細胞間ネットワークの解析、遺伝子の発現解析などを行うためにも短期間の培養が不可欠であったが、腫瘍血管内皮細胞の培養も困難であった。

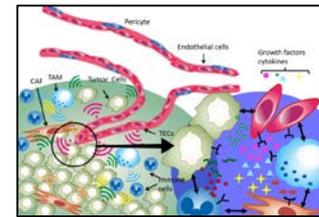


図1 腫瘍微小環境の多様性のイメージ図



腫瘍血管内皮細胞の多様性獲得機構の解明と治療への応用

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

腫瘍血管内皮の多様性の分子機構 :

がん細胞からのサイトカインや低酸素環境により腫瘍血管内皮細胞から分泌されるアンジオクリンファクター Biglycan などの分子の発現亢進がおこることや、がん組織中の酸性環境により腫瘍血管内皮細胞においては、特異代謝経路の活性化が起こり乳酸耐性を獲得することを明らかにした (Cell Communication and Signaling, 2019)。さらに、Biglycan についてはプロモーターの脱メチル化により発現が亢進していることなどを見出した。また、Biglycan によって腫瘍血管内皮細胞は周囲微小環境に働きかけ、がんの進展に有利に働いている可能性を見出している (論文投稿準備中)。がん細胞外小胞による血管内皮間接着の破壊が漏れやすい血管形成やがん細胞の転移誘導につながることも明らかになった(2018年がん転移学会ポスター賞、論文投稿中)。

がん治療経過中の腫瘍血管内皮細胞の多様性獲得 :

膀胱がんのヒト臨床検体を用いた解析により、半数以上の症例において、抗がん剤ゲムシタビン、シスプラチンによって腫瘍血管内皮細胞の薬剤耐性関連分子 ABCB1 の発現が誘導されることを明らかにした。こうした耐性獲得は抗がん剤に対するがん細胞の反応 (IL 8 の分泌増加) に依存していることがわかった。これらの結果は腫瘍血管内皮細胞が治療中にもがん微小環境内で多彩な性質を獲得し、がんの進展に寄与している可能性を示している。これらの結果よりがん組織内の血管内皮細胞の多様性獲得機構の一部を明らかにすることができた。がん微小環境内の細胞間ネットワークに対し、あるいは遠隔臓器-腫瘍間ネットワークにおいて腫瘍血管内皮細胞が積極的にコミュニケーションし、がんの進展、悪性化に働いていることが示唆された。

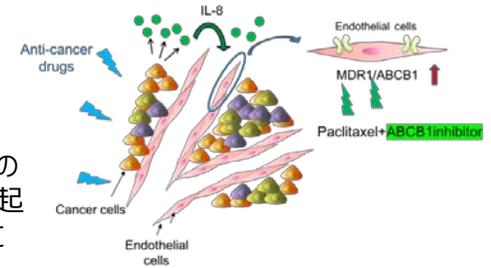


図2 治療経過中に形質を変化させる腫瘍血管内皮細胞

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

本研究により、がんの悪性化をサポートする働きのある腫瘍血管内皮細胞の分子基盤を明らかにし、真に標的とすべき内皮細胞特異分子が明らかとなる。さらに血管から周囲微小環境への作用を明らかにすることで血管の制御によるがん微小環境の正常化という新しい治療戦略も可能になる。また、研究で明らかになる分子機構、細胞ネットワークに貢献する腫瘍血管内皮細胞由来アンジオクリンファクターを明らかにすることにより、新たながんの血液マーカーが同定されることも期待され、新しいがんの個別化治療の実現につながる。

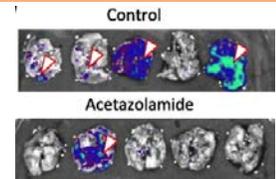


図3 腫瘍血管内皮を標的とすることによる肺転移の抑制