

【基盤研究(S)】

総合・新領域系（総合領域）



研究課題名 がん微小環境の制御機構

東京大学・大学院医学系研究科・教授

みやその こうへい
宮園 浩平

研究分野：総合・新領域系、総合領域、腫瘍学、腫瘍生物学

キーワード：がん微小環境、シグナル伝達、病理学、発生・分化

【研究の背景・目的】

がん微小環境は線維芽細胞、炎症細胞、免疫担当細胞、血管、リンパ管などから構築され、がんの進展に重要な役割を果たす。本研究では TGF- β や BMP などの TGF- β ファミリーの因子や、Snail、Prox1 など種々の転写因子と下流因子による上皮-間葉細胞分化転換の促進、CAF (cancer-associated fibroblast) の誘導とがん幹細胞との細胞間相互作用、血管・リンパ管新生の制御など、がん微小環境に対する作用を多角的な角度から分子レベルで明らかにし、がんの浸潤・転移の分子機構の解明と新たな治療法の開発のための基礎的な知見を得ることを目指す。

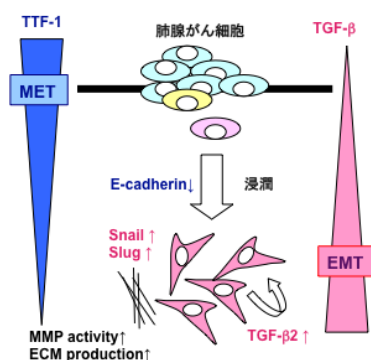
具体的には、(1) TGF- β による EMT の分子機構の研究を行う。また (2) 種々の増殖因子や転写因子による CAF の誘導とその役割、(3) スキルス胃癌モデルなどを用いた血管・リンパ管新生の分子機構の解析と新規リンパ管新生制御因子の作用、(4) BMP の血管新生・リンパ管新生に対する作用と新規標的遺伝子の同定を行う。

【研究の方法】

1) TGF- β によって誘導される EMT の制御 a) Smad と Ras シグナルの協調作用に関する研究：Smad と協調して Ras シグナルが誘導するシグナル分子を探求する。b) Snail の細胞特異的標的遺伝子の探索：Panc1, A549 細胞などで Snail の標的遺伝子を探索する。c) TTF-1 の作用機構の研究：TTF-1 の EMT 抑制作用の分子機構について、Smad の Snail promoter 領域との結合を中心に検討する。

2) CAF の誘導とその働きに関する研究：FGF に加え、TNF- α や HGF など共刺激した細胞がどのような形質を示すかを解析する。必要であれば

DNA microarray 解析を行い、増殖因子シグナルで得られた線維芽細胞の特徴を遺伝子発現パターンによって明らかにする。



3) 血管・リンパ管新生の制御に関する研究 a) スキルス胃癌血管・リンパ管新生の制御機構：スキルス胃癌における血管新生制御因子の役割を明らかにするとともに、リンパ管新生に関わる遺伝子の役割を明らかにする。b) Prox1 下流遺伝子のリンパ管新生における役割：Prox1 の新たな結合因子の作用を in vitro、in vivo で明らかにする。

4) BMP のがん微小環境に対する作用の研究 a) BMP の血管内皮細胞に対する作用と新規標的遺伝子の同定：ChIP-Seq により血管内皮細胞に特異的な BMP-9 標的遺伝子を同定する。b) BMP のリンパ管内皮細胞に対する作用：BMP-9 を中心に BMP のリンパ管新生における役割を in vitro で明らかにする。

【期待される成果と意義】

本研究により、がん微小環境を TGF- β ファミリーの因子と種々の転写因子の作用から多角的に研究することによって、新たな治療法の開発の基礎的な知見を得ることにつながると考えられる。がん微小環境を標的とした薬剤は 21 世紀に登場した新たながん治療法としてその効果が期待されており、今後その重要性はますます大きくなって行くことが予想されることから本研究の意義はきわめて高い。一方で、がんにおける微小環境の研究は発生のさいの微小環境細胞の役割の理解にもつながると考えられ、その学術的意義もきわめて高いと考えられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- 1) Ikushima H, Miyazono K. (2010) TGF-beta signalling: a complex web in cancer progression. Nat Rev Cancer. 10 (6): 415-24.
- 2) Komuro A, et al. (2009) Diffuse-type gastric carcinoma: progression, angiogenesis, and transforming growth factor beta signaling. J Natl Cancer Inst. 101 (8): 592-604.

【研究期間と研究経費】

平成 22 年度 - 26 年度
167,400 千円

【ホームページ等】

<http://beta-lab.umin.ac.jp/>