

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔令和4（2022）年度 中間評価用〕

令和4年3月31日現在

研究期間：2020年度～2024年度
課題番号：20H05698
研究課題名：腫瘍血管によるがんの悪性変化の解明とその制御

研究代表者氏名（ローマ字）：高倉 伸幸（TAKAKURA Nobuyuki）
所属研究機関・部局・職：大阪大学・微生物病研究所・教授
研究者番号：80291954

研究の概要：

これまで明確となっていない腫瘍血管形成の分子機序を解明した上で、腫瘍環境の変化と同時に生じる、がん細胞の上皮間葉転換・薬剤抵抗性などの悪性化の誘導、あるいはその抑制の機序を解明し、腫瘍生物学における新しい研究分野の創出につなげる。また、本研究では、幹細胞生物学の解析法を採用し、腫瘍血管形成における幹細胞制御の重要性を証明する。

研究分野：血管生物学

キーワード：血管新生、腫瘍

1. 研究開始当初の背景

腫瘍内に形成される血管は、正常組織の血管とは異なり、内腔一面を構成する血管内皮細胞に裏打ちすべき血管壁細胞が僅少であり、未成熟かつ無機能である。そのため、腫瘍微小環境では、そもそも血管が果たす役割である、薬剤の送達、免疫細胞浸潤などが抑制され、腫瘍細胞の生存に有利な環境となる。また、構造的には血管内皮細胞間の間隙が常に解放されるため、がん細胞の転移が容易になり、患者予後に直結するがんの悪性化に関連する。さらに、血管が、がん細胞形質の悪性化あるいは未分化性維持に関わることも明らかにされつつある。このように腫瘍内に形成される血管を制御することは腫瘍を制圧する上で一つの重要な手段として認識され、腫瘍組織に形成される血管の形成、つまり血管新生のプロセスはがん治療のターゲットとされてきた。

2. 研究の目的

VEGF という血管形成に必須といわれてきた分子の阻害だけでは抗腫瘍効果は限定的であることが判明し、従来考えられてきた腫瘍血管形成の機序である、既存の血管から新しい血管が発芽して伸長する、いわゆる発芽的血管新生の概念から脱却した、腫瘍血管形成の分子機構の原理を解明し、その機序に立脚した、新しい腫瘍環境の整備法を見いだすための概念を創出することを本研究の目的とする。そして、このような新しい血管形成の分子機序を理解した上で、この血管形成の機序によって誘導される血管の質が、腫瘍細胞にどのような変化を与えるのか、特に上皮間葉転換、薬剤抵抗性の観点で解析する。このことは近年新たな血管機能として考えられてきている血管ニッチの概念を具現化させるものである。また、本研究では、我々が近年発見してきた血管内皮幹細胞様の細胞にも着目して、腫瘍血管形成における幹細胞制御の重要性を証明する。

3. 研究の方法

本研究では、最近我々が発見してきた、腫瘍内に形成される新しい血管形成の原理である、伸展型血管新生の分子メカニズムの解明を行い、がん悪性化を抑制する血管制御の方法論を確立する。また血管ニッチの観点から、血管内皮細胞から分泌されるいわゆるアンジオクラインシグナルに着目して、がん細胞の悪性化に関わる分子機序の詳細を明らかにする。特に以上の機序を明らかにすることを目的にして、以下のように二つの研究項目に大別して研究を実施している。研究項目1：新規腫瘍血管形成メカニズムである「伸展型血管新生」の分子機序の解明、研究項目2：がんの悪性化に関わるアンジオクライン機構の解明。

4. これまでの成果

研究項目1：新規腫瘍血管形成メカニズムである「伸展型血管新生」の分子機序の解明

1) 血管新生阻害剤に抵抗性の担がんマウスモデルを用いて、血管新生抑制剤投与後に現れる特殊な

造血系細胞を発見した。この細胞が発現する因子を網羅的に解析し、そのうち1分子が血管新生と関連することが判明し、この分子が血管新生阻害剤抵抗性を誘導する可能性が示唆されてきた。

- 2) 血管形成を旺盛に制御することが明らかになってきた既存の血管に存在する血管内皮幹細胞について、ヒト組織を用いた解析を実施した。ヒトの血管新生が旺盛に観察される病態から、一部の血管内皮細胞にのみ Ki67 の発現が高いことが判明し、この細胞が発現する特異的遺伝子の単離を1分子同定した。

研究項目 2 : がんの悪性化に関わるアンジオクライン機構の解明

- 1) 血管内皮細胞依存的に、がん細胞が抗がん剤抵抗性を示す際に、血管内皮細胞から分泌が高まる分子を発見した。この分子ががん細胞の DNA 損傷修復に大きく影響を与えていることが判明した。
- 2) 血管ニッチ因子として知られる TPO や Angiopoietin-1 により、造血幹細胞の休眠に関わる因子として Galectin-3 を同定した。

5. 今後の計画

研究項目 1 : 新規腫瘍血管形成メカニズムである「伸展型血管新生」の分子機序の解明

- 1) 血管新生阻害剤抵抗性を誘導する可能性が示唆されてきた新しい血液細胞由来の分子に関して、この分子がどのような機序で血管新生阻害剤抵抗性に関わるのかを、生理的な意義を解明しつつ、腫瘍血管における機能を明確にする。
- 2) ヒトの血管内皮細胞の **single cell RNA** 解析で得られる血管内皮細胞の幹細胞性維持及び細胞分化に関わることが予想される因子の機能解析を行う。

研究項目 2 : がんの悪性化に関わるアンジオクライン機構の解明

- 1) がん細胞の DNA 損傷修復に大きく影響を与えていることが判明した血管因子に関しては、血管内皮細胞特異的な遺伝子欠損マウスを作成して、その機能的意義を明確にする。
- 2) 造血幹細胞異常を呈する Galectin-3 欠損マウスを用い、造血幹細胞異常が血管形成に与える影響を、種々の病態形成との関わりにおいて詳細にする。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

1. Jia W, Kong L, Kidoya H, Naito H, Muramatsu F, Hayashi Y, Hsieh HY, Yamakawa D, Hsu DK, Liu F-T, Takakura N. Indispensable role of Galectin-3 in promoting quiescence of hematopoietic stem cells. *Nature Commun.* 2021 Apr 9;12:2118. doi: 10.1038/s41467-021-22346-2.
2. Hu L, Hayashi Y, Kidoya H, Takakura N. Endothelial cell-derived Apelin inhibits tumor growth by altering immune cell localization. *Sci Rep.* 2021 Jul 7;11:14047. doi: 10.1038/s41598-021-93619-5.
3. Tsukada Y, Muramatsu F, Hayashi Y, Inagaki C, Su H, Iba T, Kidoya H, Takakura N. An in vivo model allowing continuous observation of human vascular formation in the same animal over time. *Sci Rep.* 2021 Jan 12;11:745. doi: 10.1038/s41598-020-80497-6.

7. ホームページ等

<http://st.biken.osaka-u.ac.jp/>