

【基盤研究(S)】

大区分 I



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

大阪大学・微生物病研究所・教授

たかくら のぶゆき

高倉 伸幸

研究課題番号： 20H05698 研究者番号： 80291954

キーワード： 腫瘍、血管形成

【研究の背景・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現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序の原理を解明し(図1)、その機序に立脚した新しい腫瘍環境の整備法を見出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の理解の上で、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などの悪性化の誘導、あるいはその抑制の機序を解明し(図2)、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。

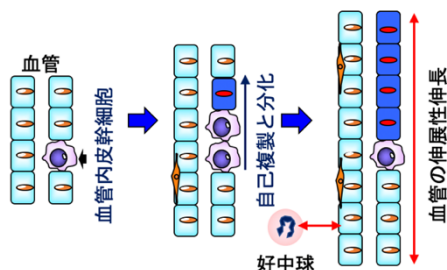


図1 腫瘍における伸展性の血管新生の分子機序解明

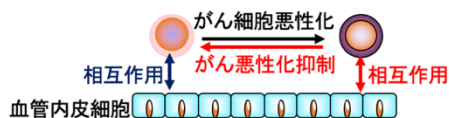


図2 がん悪性化に関わるアンジオクライン機構の解明

【研究の方法】

本研究では、新規腫瘍血管形成メカニズム「血管の伸展による血管新生」の分子機序の解明(図1)と、がんの悪性化に関わるアンジオクライン機構の解明(図2)の2項目に分けて遂行する。研究項目1では、VEGFシグナル系阻害剤に抵抗性を示す担がんマウスモデルを用いて、腫瘍内の血管と腫瘍環境に存在する血液細胞の質的および量的変化を解析し、いわゆる発芽的血管新生に依存しない血管形成において観察される血管変化と、それを誘導する血液細胞との相互作用を解明する。本研究では、2光子顕微鏡を用いたin vivoイメージングにより、

組織変化を4次元的に捉え、血管形成に関わる新しい分子候補に関し、血管の伸展性に与える影響を解析する。さらに、既存の血管内に存在する血管内皮幹細胞様細胞の腫瘍内での分化・増殖に関する機序にも言及する。研究項目2では、腫瘍血管内皮細胞から分泌される分子の中で、すでにかん細胞の悪性化を誘導すること、逆に悪性化を抑制することが判明しつつある候補分子に関して、遺伝子改変マウスの解析による生理的機能を含め、がん細胞及び微小環境に与える影響を詳細にする。

【期待される成果と意義】

本研究は、血管とがん細胞との相互作用を、血管形成によりもたらされる腫瘍微小環境から解明していく研究である。血管形成単独、がん細胞の悪性化を単独のイベントとして解析する研究は国内外でも行われているが、我々は、血管形成の詳細な分子機序の解明を切り口にして、がん細胞の悪性化進展を解析する。がん細胞と血管系細胞との相互作用を分断させることで、がんの悪性化を抑制するような新しい治療法の開発に資する研究成果が創出することが予想される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Naito H, Iba T, (他 11 名) and Takakura N. TAK1 Prevents Endothelial Apoptosis and Maintains Vascular Integrity. *Dev Cell* 48, 151-166 (2019).
- ・ Kidoya H, Muramatsu F, (他 11 名) and Takakura N. Regnase-1-mediated post-transcriptional regulation is essential for hematopoietic stem and progenitor cell homeostasis. *Nat Commun.* 10, 1072 (2019).
- ・ Wakabayashi T, Naito H, (他 14 名) and Takakura N. CD157 Marks Tissue-Resident Endothelial Stem Cells with Homeostatic and Regenerative Properties. *Cell Stem Cell* 22, 384-397 (2018).

【研究期間と研究経費】

令和2年度-6年度 151,300千円

【ホームページ等】

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