

# がん血管の特異性の解明と新しいがん治療・診断法への応用

北海道大学 大学院歯学研究科口腔病態学講座 血管生物学教室 特任准教授

**樋田 京子**



## 研究の背景

私たちのからだの中でライフラインとして機能している血管は、病気の発症や進行においてもとても重要な働きをしています。がんは自らが成長し転移するために血管を呼び寄せ沢山の血管を作らせます。この現象を「血管新生」と呼びます。血管新生が起こらないとがんは2ミリ以上大きくなることができず休眠状態になっていますが、ひとたび血管新生がおこるとがんは急速に増大することがわかっています。近年、がんに栄養や酸素を供給する血管を攻撃し、がんを兵糧攻めにして治療する新しいタイプの抗がん剤「血管新生阻害剤」が開発されました。血管新生阻害剤は多くのがんに共通した血管を標的とするため、いろいろながんの患者さんに使えること、がん細胞を直接攻撃する従来の抗がん剤にくらべ副作用が軽いことなどが期待されています。しかし、この薬剤にも正常の血管を傷害することによる副作用があることがわかってきました。そのため、正常の血管を攻撃せずにがんの血管だけを攻撃する、より特異的な血管新生阻害剤の開発が必要であると考えられています。

## 研究の成果

血管新生阻害剤の標的はがん血管を形成している「血管内皮細胞」ですが、その成り立ちや正常血管細胞との違いについては殆ど知られていませんでした。長い間「正常血管とがんの血管は同じ」と信じられてきたためです。私たちはがん組織の中にわずかに存在する血管内皮細胞の分離・培養を行い(図1)、たくさんの遺伝子の機能を一度に解析できるマイクロアレイを用いて、様々ながん腫の血管内皮で共通して高い機能をもつ遺伝子を40個以上見つけました。がんの血管内皮の目印(マーカー)となるこれら「がん血管内皮細胞マーカー」の中には、がんの血管新生に深く関与し、その阻害によりマウスのがんの増殖を抑制できるものが見出されました。さらに血液検査によるがんの診断に応用可能な分泌タンパクも発見しました。また、がんによって血管内皮細胞の中で機能する遺伝子の組み合わせが異なることや、がん血管内皮細胞マーカーはがん細胞から分泌された物質の影響で出現することなども見出しました(図2)。現在、がん血管内皮細胞マーカーの発現とがんの進行度や顕微鏡像など患者さんのデータとの関連を調べています。

## 今後の展望

がん血管内皮細胞マーカーの発見は、がんの血管のみを標的とする新しい抗がん剤の開発につながります。これまでに実用化された血管新生阻害剤はがんの血管に作用すると同時に正常の血管も傷害してしまうことがわかっています(図3・黄色の丸)。しかし、がんの血管内皮細胞マーカー

を標的とする新しい薬剤(図3・ピンクの四角)は正常の血管には作用せずがんの血管の細胞にのみ作用するので副作用がなく、より効果的ながんを治療できるのではないかと期待されています。実際、がん血管内皮細胞マーカーの阻害によりマウスの腫瘍増大が抑制されることも確認されました(図4)。また、がんの血管内皮が分泌するタンパクは多くのがんに共通したがんの早期診断マーカーとしても応用が期待されます。

さらにはがん血管の特異性の解明をすすめ、正常血管を傷害せずにがんの血管新生だけを抑えてがんを治すような新しいがん治療薬や新しい早期診断法の開発に貢献したいと思っています。

## 関連する科研費

- 平成18-19年度 基盤研究(C)「腫瘍血管内皮の細胞生物学的解析—遺伝子標的治療へのアプローチ」
- 平成20-22年度 基盤研究(B)「がん微小環境に着目した新たな腫瘍血管新生阻害療法の開発」
- 平成23-24年度 新学術領域研究(研究領域提案型)「腫瘍血管と微小環境との相互作用の解明とその分子機構を標的とした治療法開発」
- 平成23-24年度 挑戦的萌芽研究「腫瘍血管の正常化によるがん転移の制御」
- 平成23-25年度 基盤研究(B)「腫瘍血管内皮細胞の幹細胞性と薬剤耐性獲得機構との関わりの解明」

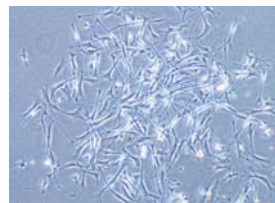


図1 がん組織から分離された血管の細胞(腫瘍血管内皮細胞)

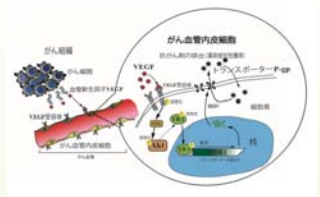


図2 がんから分泌された因子によるがんの血管内皮細胞内のシグナル活性化と特異マーカー(この場合はトランスフェリン受容体)の発現亢進 (Akiyama et al. Am J Pathol 2012より改変)

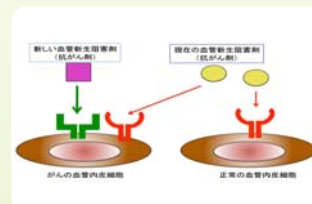


図3 がん血管内皮マーカーの阻害を標的とする新しい抗がん剤

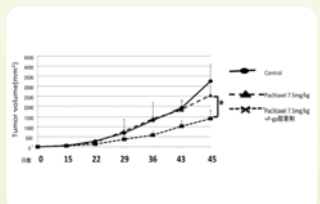


図4 がんの血管に発現するトランスフェリン受容体阻害による抗腫瘍効果

(記事制作協力:日本科学未来館 科学コミュニケーター 佐尾 賢太郎)