

## 血管形成の原理の解明とそれを応用したがん疾患などに向けた血管病の制御法の開発

研究者所属・職名： 微生物病研究所・教授

ふりがな たから のぶゆき

氏名：高倉 伸幸

主な採択課題：

- [基盤研究\(S\)「腫瘍血管によるがんの悪性変化の解明とその制御」\(2020-2024\)](#)
- [基盤研究\(A\)「血管ニッチシグナルによるがん細胞の悪性化機構の解明」\(2016-2019\)](#)

分野：腫瘍学、幹細胞生物学、血管生物学

キーワード：血管新生、血管内皮細胞、がん、アンジオクリン

### 課題

●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

がん（腫瘍）の成長を支えているのは、がん組織の中に形成される微小環境である。微小環境を形成する組織の中でも非常に重要であるのが血管である（図1）。がんの中の血管は構造的にも機能的にも未成熟であり、最低限の酸素を供給するが、がん組織は強い低酸素となってがん細胞の悪性化を招いている。また、抗がん剤などの送達や、がん細胞を攻撃する免疫細胞の浸潤も抑制されている。我々は、腫瘍内の血管の制御で、効率の良いがん治療法の開発を行うために、本研究を行ってきた。

●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

がんの中の血管をどのように制御すれば、うまく抗がん剤の送達性を改善して、現在よりも少量の抗がん剤使用により患者さんに副作用の少ないがん治療が可能になるのか？そして、どのようにすれば、がん細胞に対しての自己の持つ免疫力（活性化した免疫細胞のがん組織への浸潤）でがんを制圧できるのか？これらの疑問に対し、正常組織の血管形成のメカニズムとがんの中の血管形成のメカニズムの相違を徹底的に比較検討して、がんの血管の制御法を探索してきた。

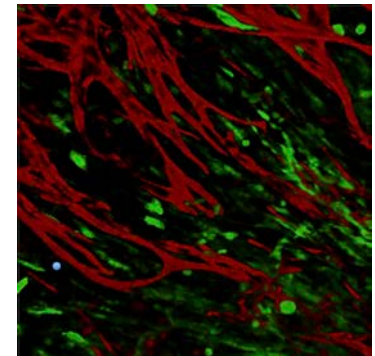


図1 腫瘍（緑）の中の血管（赤）の顕微鏡像

## 血管形成の原理の解明とそれを応用したがん疾患などに向けた血管病の制御法の開発

### 研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

1) 既存の血管に血管内皮幹細胞を発見し、がん治療への応用の可能性と、血友病の根治術の方法論を確立  
血管は最も内腔を一層の血管内皮細胞が覆っている。我々は、既存の血管の血管内皮細胞の一部は、未分化な血管内皮幹細胞であり、この細胞が、がん組織での新しい血管を形成するのに重要な役割を担っていることを発見した(Naitoら **Cancer Res** 2016)。

また、正常組織由来の血管内皮幹細胞を移植して、肝臓内の血管を再構築させることで、肝臓血管内皮細胞から分泌されるべき凝固因子の欠損する遺伝病の血友病を根治させることが可能であることをマウスモデルで示した(Wakabayashiら **Cell Stem Cell** 2018)。

2) 腫瘍内の血管網形成を促進することで抗がん剤治療が改善することを発見

血管内皮細胞同士の連結を改善して、腫瘍内の毛細血管を成熟化させ、機能を回復させる分子を発見した。この脂質メデイエーターであるLPA(リゾフォスファチジン) 投与により、抗がん剤のがん組織への送達性が改善し、顕著な抗腫瘍効果が得られることが判明した。また、この際にリンパ球浸潤も回復し、腫瘍免疫が活性化することが判明した(Takaraら **Cell Rep** 2017, Einoら **Cancer Res** 2019)。このように、がん組織において機能的に正常な血管を増生させることが、がん治療の効率を高めるという概念の創出に繋がった(図2)。

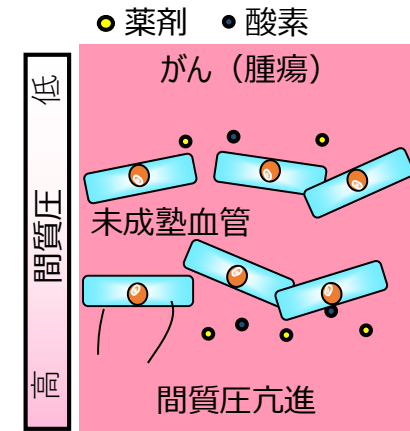


図2 腫瘍内血管の構造と無機能性

### 今後の展望

●今後の展望・期待される効果

がん血管は腫瘍組織に酸素を運搬するのみならず、がん細胞の悪性を誘導するような成長因子を分泌することが判明してきている。このようなアンジオクラインシグナルといわれる分子の制御で、がんの悪性を抑制する新規の治療薬の開発にも注力しており、腫瘍血管の正常化・正常血管の再構築に加え、新しい機序・概念に基づく画期的がん治療法の開発に期待できる。

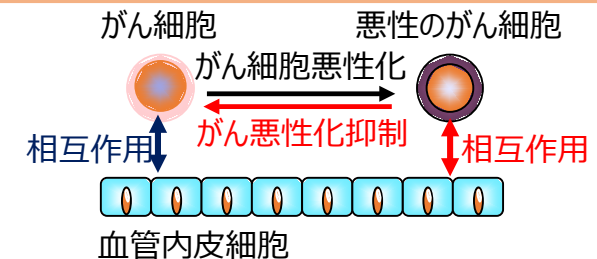


図3 血管ニッチの解明(概念図)