

「タイトル：腫瘍血管内皮の多様性に着目した新規血管新生阻害剤の開発」

研究者名：大賀則孝

所属・役職：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 特任助教

番号：

研究分野
ライフサイエンス
分野

研究キーワード

腫瘍血管新生、転移、
新規血管新生阻害剤共同研究者：北海道大学歯学研究科 横田京子、
北海道大学医学研究科呼吸器外科 横田泰浩

背景・目的

がんにおいて血管はがん細胞に栄養や酸素を供給することで、その進展や転移にも深く関与しています。近年認可されたベバシズマブをはじめとする血管新生阻害療法は、血管の新生を制御し、腫瘍を兵糧攻めにする新たながんの治療法として注目を集めています。その一方で、これらの薬剤が奏功しづらいがんの報告もみられてきています。最近、がんを養う腫瘍血管内皮細胞(Tumor Endothelial Cells: TEC)が、正常血管内皮細胞(Normal Endothelial Cells: NEC)と比較して、特異的な遺伝子の発現など、分子生物学的にも異なることが報告されてきています。

われわれもこれまで、TECには染色体異常や薬剤抵抗性があることなど、様々な異常性を持つことを報告してきました。しかし、悪性度の異なるがんにおけるTECの性質の違いについては、今まで明らかではありませんでした。一方、TECは、転移するがん細胞にとって重要な閑門のひとつであることから、がんの転移と関連してTECの性質には差があるのではないかと考えました。そこで、転移能の異なる腫瘍からTECを分離・培養し、それらの生物学的性質を比較検討しました。

低転移性ヒト腫瘍細胞と高転移性ヒト腫瘍細胞をヌードマウスに皮下移植し、それぞれの腫瘍塊から、高転移性腫瘍由来血管内皮と低転移性腫瘍由来血管内皮を分離・培養しました(図1)。低転移性腫瘍由来血管内皮に比べ、高転移性腫瘍由来血管内皮は増殖能及び遊走能が高く、血管新生関連遺伝子であるVEGF(Vascular Endothelial Growth Factor: 血管内皮増殖因子)、VEGFR-1, 2(Vascular Endothelial Growth Factor receptor-1, 2)、Hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α)などの遺伝子発現が高いことがわかりました。さらに、高転移性腫瘍由来血管内皮は幹細胞マーカー、Stem cell antigen-1(Sca-1)、CD90の遺伝子発現が亢進しており、さらに骨への分化や3次元培養におけるスフェロイド形成といった幹細胞性を有していることがわかりました(図2)。私達は、これらの研究成果を米国の科学雑誌「American Journal of Pathology」に公表し、公表論文はVol.180, No.3のハイライトに選出されました。

今回、がんの悪性度(転移能)の違いによる腫瘍血管内皮細胞の多様性を解明したことは、がんの転移を制御する治療における新たな分子標的治療の開発につながるものと考えます。

研究の成果

将来展望

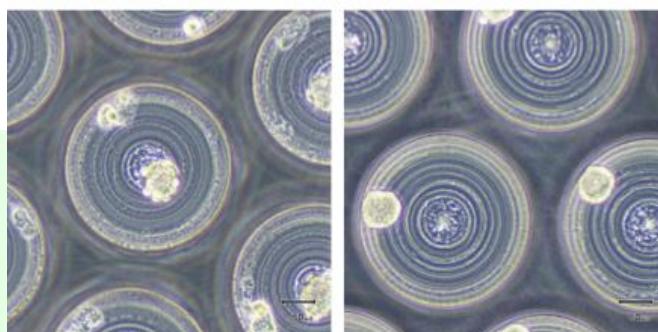
図1

高転移性腫瘍由来血管内皮と
低転移性腫瘍由来血管内皮の比較・解析

1

図2

低転移性腫瘍由来
血管内皮 高転移性腫瘍由来
血管内皮



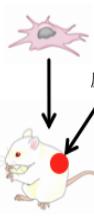
高転移性腫瘍由来血管内皮では、境界明瞭な円形のスフェロイドが形成された。

低転移性腫瘍細胞

高転移性腫瘍細胞



皮下移植した腫瘍塊
ヌードマウスへのヒト腫瘍細胞の皮下移植



高転移性腫瘍由来
腫瘍血管内皮

低転移性腫瘍由来
腫瘍血管内皮

腫瘍血管の分離・培養