



がんを養う血管の多様性を発見

研究成果のポイント

- ・がんの血管内皮細胞には多様性があることを発見。
- ・がんの悪性度（転移能）の違いが、腫瘍血管内皮細胞の性質の差異（血管新生能、薬剤感受性、遺伝子発現）をもたらすことを解明。
- ・がんの転移能によって異なる腫瘍血管内皮の特性を明らかにしたことで、血管新生阻害剤の個別化治療への応用につなげることが可能。

研究成果の概要

がんに栄養を送る腫瘍血管の内皮細胞を攻撃する治療法が近年実用化されました。しかし、その効果はがんによって異なっており、私たちは腫瘍血管内皮細胞^{（補足1）}のなかには特殊な性質を獲得しているものがあるのではないかと考えました。そこで、今回の研究では、転移能の異なる腫瘍から分離・培養された腫瘍の血管の性質を比較しました。転移能が高いがんにおいて、腫瘍血管内皮細胞はより高い増殖能や遊走能を有し、血管内皮増殖因子（VEGF）やその受容体の発現が高いこと、さらに薬剤抵抗性や自己複製能が高い幹細胞の性質を持つものがあることを見出しました。つまり、転移能の高いがんの中の血管内皮細胞は、高い血管新生能や薬剤抵抗性を獲得していることが明らかになりました。

論文発表の概要

研究論文名：Heterogeneity of Tumor Endothelial Cells: Comparison between Tumor Endothelial Cells Isolated from Highly Metastatic and Low Metastatic Tumors（腫瘍血管内皮細胞の多様性：高転移性腫瘍と低転移性腫瘍から分離した血管内皮細胞の比較）

著者：大賀則孝特任助教ならびに樋田京子特任准教授らのグループ（北海道大学大学院歯学研究科、医学研究科）／大賀則孝、間石奈湖、秋山廣輔、川本泰輔、近藤美弥子、大村瞳、進藤正信、樋田京子（歯学研究科）、石川修平、樋田泰浩、定本圭弘、大澤崇宏、山本和幸、篠原信雄、野々村克也（医学研究科）

公表雑誌：米国の科学雑誌「American Journal of Pathology」Vol. 180, No. 3 のハイライトに選出

公表日：米国時間 2012 年 1 月 11 日 Epub ahead of print

研究成果の概要

（背景）

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^{（補足2）}をはじめとする血管新生阻害療法^{（補足3）}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、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は重要な関門のひとつであることから、がんの転移と関連し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。

（研究手法と研究成果）

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。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。

（今後への期待）

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。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院歯学研究科 特任准教授 樋田 京子（ひだ きょうこ）
TEL: 011-706-4315 FAX: 011-706-4325 E-mail: khida@den.hokudai.ac.jp
ホームページ: <http://www.den.hokudai.ac.jp/vascular-biology/>

【用語説明】

補足1）腫瘍血管内皮細胞（Tumor Endothelial Cells: TEC）

腫瘍血管は正常血管と比較し、血流の変化や血管透過性の亢進、基底膜の構造異常や周皮細胞の異常など、形態学的な違いをもつ。その腫瘍血管の内腔を裏打ちする構成細胞が腫瘍血管内皮細胞（TEC）である。正常血管内皮細胞（Normal Endothelial Cells: NEC）と比較して、特異遺伝子の発現亢進など、分子生物学的にも異なることが報告されている。

補足2）ベバシズマブ（bevacizumab）

ベバシズマブ（bevacizumab）は、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）に対するモノクローナル抗体で、VEGFの働きを阻害することにより、血管新生を抑制し、腫瘍の増殖や転移を抑えたりする作用を持つ分子標的治療薬のひとつである。

補足3）血管新生阻害療法

腫瘍血管を抑制して癌への栄養と酸素を遮断する治療法。1970年代に米国の Folkman により提唱された。