

## 腫瘍微小環境におけるオルガネラ接触場の役割



東京薬科大学 生命科学部  
腫瘍医科学研究室・助教

福原 武志



Tokyo University of  
Pharmacy and  
Life Sciences

### 研究の要旨

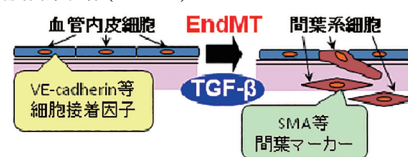
腫瘍はがん細胞のみならず、腫瘍血管・がん関連線維芽細胞・炎症性細胞など様々な因子から構成され、腫瘍微小環境を形成している。この正常組織とは異なる環境において、さまざまな腫瘍特有のサイトカインや成長因子が細胞のオルガネラ接触場に影響を与えて、その変化が構成細胞の特徴を決定していると考えられる。本研究においては、腫瘍微小環境において観察される腫瘍血管内皮細胞からがん関連線維芽細胞が形成される現象（血管内皮間葉移行）に注目して、その過程におけるオルガネラ接触場の変化を検討する。

### 研究の概要

近年のがん研究により「腫瘍微小環境の様々な構成因子ががん細胞の増殖と悪性を亢進している」という考えが確立しつつある。腫瘍微小環境はがん細胞に加えて、がん細胞に酸素や栄養を供給する腫瘍血管や、がん細胞の増殖や悪性化と誘導するサイトカインを分泌する炎症性細胞ならびにがん関連線維芽細胞 (cancer associated fibroblast: CAF) などから構成されている。この CAF はがんの悪性化要因であるため、治療の対象として注目を集めているが、近年この CAF の一部が腫瘍血管内皮細胞から形成されることが報告されている。

血管はすべての臓器に分布し、酸素や栄養を供給することによって生体の恒常性を維持することから、その異常は生命に関わる疾患を引き起こす。また、血管が単に血液や酸素、種々の因子などを運ぶ管ではなく、様々な形で周囲の組織と相互作用し、発生過程、臓器形成、病態形成過程等それぞれにおいて多彩な役割を果たし、生体の動的恒常性の維持に中心的な役割を果たしていることが明らかになってきた。このような多様な血管構造はがんなどの病的な環境において可塑的に変化することにより周辺臓器に影響を与えることが近年報告された。血管内皮細胞は内皮間葉転換 (Endothelial Mesenchymal Transition: EndMT) という過程を経て間葉系細胞へと分化し、生成した線維芽細胞は癌細胞の増殖亢進を誘導することで病態を進行させる。EndMT は炎症性細胞が分泌する TGF- $\beta$  などさまざまなサイトカインにより調節されているが、まだ詳細な分子機構については不明な部分が多く、関連疾患の診断や治療を困難なものにしている。また、この細胞の分化転換に伴い、細胞内のオルガネラ接触場がどのように変化するかについては全く報告がない。そこで本研究では、この EndMT におけるオルガネラ接触場の動態の変化に注目し、研究を進める予定である。

### 図 血管内皮間葉移行 (EndMT)



VE-cadherin などの細胞間接着因子を発現する血管内皮細胞は腫瘍微小環境に豊富に存在する TGF- $\beta$  などの刺激により、その性質を失い、アクチン (SMA) などを発現する運動性に富んだ間葉系細胞へと移行する。

### 関連論文

1. Miyazaki H, Yoshimatsu Y, Akatsu Y, Mishima K, Fukayama M, **Watabe T**, Miyazono K. (2014) Expression of platelet-derived growth factor receptor  $\beta$  is maintained by Prox1 in lymphatic endothelial cells and is required for tumor lymphangiogenesis. *Cancer Science*. 2014 105:1116-1123 (査読有)
- 2.7. Yoshimatsu Y, Lee YG, Akatsu Y, Taguchi L, Suzuki HI, Cunha SI, Maruyama K, Suzuki Y, Yamazaki T, Katsura A, Oh SP, Zimmers TA, Lee SJ, Pietras K, Koh GY, **Miyazono K**, **Watabe T**. (2013) Bone morphogenetic protein-9 inhibits lymphatic vessel formation via activin receptor-like kinase 1 during development and cancer progression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110:18940-18945 (査読有)
3. Kawata M, Koinuma D, Ogami T, Umezawa K, Iwata C, **Watabe T**, **Miyazono K**. (2012) TGF- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition of A549 lung adenocarcinoma cells is enhanced by pro-inflammatory cytokines derived from RAW 264.7 macrophage cells. *Journal of Biochemistry*. 151:205-216. (査読有)
4. Mihira H, Suzuki HI, Akatsu Y, Yoshimatsu Y, Igarashi T, Miyazono K, **Watabe T**. (2012) TGF- $\beta$ -induced mesenchymal transition of MS-1 endothelial cells requires Smad-dependent cooperative activation of Rho signals and MRTF-A. *J Biochem*. 143:199-206. (査読有)
5. Suzuki Y, Ohga N, Morishita Y, Hida K, Miyazono K, **Watabe T**. (2010) BMP-9 induces proliferation of multiple types of endothelial cells in vitro and in vivo. *Journal of Cell Science*, 123:1684-1692. (査読有)