

解禁日時:2020年7月11日(土)午前0時(日本時間)



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY



国立研究開発法人
日本医療研究開発機構

プレス通知資料 (研究成果)

報道関係各位

2020年7月9日

国立大学法人東京医科歯科大学

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

「腫瘍組織における血管内皮細胞からの因子により、がんが進展するしくみを解明」
— がん微小環境ネットワークシグナルを標的とした新規治療法の開発に期待 —

【ポイント】

- 血管内皮細胞由来のがん関連線維芽細胞(CAF)^{*1}がトランスフォーミング増殖因子 $\beta 2$ (TGF- $\beta 2$)^{*2}を分泌することで、がん細胞の悪性を誘導するメカニズムを明らかにしました。
- TGF- β と腫瘍壊死因子 α (TNF- α)^{*3}により血管内皮細胞から分化転換するCAFのがん細胞に対する悪性化作用が、TGF- β シグナルを中和抗体^{*4}により阻害することで抑制できました。
- がん微小環境ネットワークを媒介するTGF- β を標的とした新規治療法開発への応用が期待できます。

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 硬組織病態生化学分野の渡部 徹郎教授と吉松 康裕講師(現 新潟大学)の研究グループは、東京大学大学院医学系研究科 分子病理学分野の宮園 浩平教授と赤津裕一氏(現 日本化薬株式会社)、北海道大学 大学院歯学研究院 口腔病態学分野の樋田 京子教授との共同研究で、TGF- β と TNF- α により血管内皮細胞から形成されるがん関連線維芽細胞(CAF)が、がん細胞の悪性を促進するメカニズムをつきとめました。この研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)次世代がん医療創生研究事業(P-CREATE)「口腔がんの悪性化機構の解明とそのメカニズムに基づく新規治療標的探索研究」(研究開発代表者:渡部徹郎)、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)の戦略的創造研究推進事業(さきがけ)「生体における動的恒常性維持・変容機構の解明と制御」(研究代表者:渡部徹郎)、文部科学省科学研究費補助金等の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は国際科学誌 **Cancer Science** に、2020年7月10日午前10時(米国東部時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

腫瘍組織には、がん細胞のみならず腫瘍血管やがん関連線維芽細胞(CAF)など様々な種類の細胞が存在し、がん微小環境が構成されています。こうした構成細胞は様々な液性因子(サイトカイン)を介して相互作用

をし、がんの進展を誘導しています(図1)。つまり、がん微小環境ネットワークをより良く理解することは新規がん治療法を開発するために重要です。多くの種類のがんにおいて高いレベルで発現しているトランスフォーミング増殖因子 β (TGF- β)は、上皮がん細胞から転移能の高い間葉系細胞(線維芽細胞など)への分化転換(上皮間葉移行: EMT)のみならず、血管内皮細胞から CAF への分化転換(内皮間葉移行: EndMT)を誘導します。研究グループは以前 EndMT 由来の CAF ががんの悪性を亢進することを報告しましたが、この現象のメカニズムについてはこれまで解明されていませんでした。さらに、腫瘍組織に浸

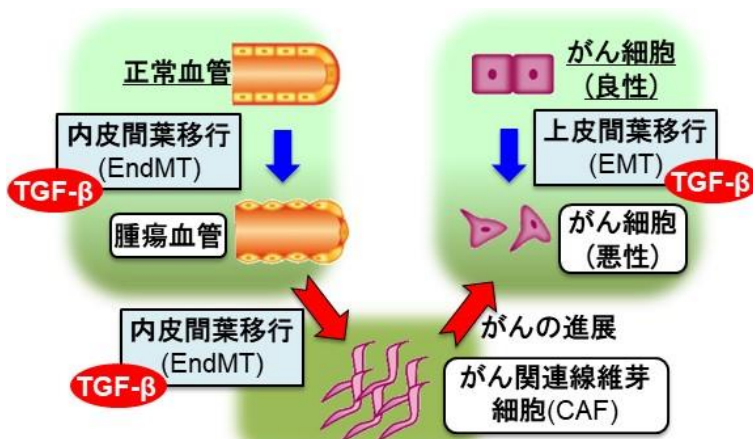
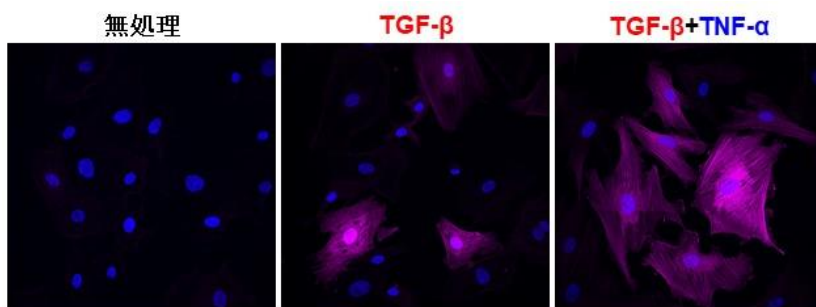


図1 TGF- β によるがん微小環境ネットワークの調節: 腫瘍組織においては、がん細胞のみならず血管や線維芽細胞が存在し、微小環境を形成している。腫瘍組織において豊富に存在する TGF- β は、がん細胞を EMT により悪性化させるのみならず、EndMT を誘導することで内皮細胞からがん関連線維芽細胞(CAF)を形成させる。内皮細胞由来の CAF はがんの進展を亢進するが、そのメカニズムは解明されていなかった。

潤する炎症細胞は腫瘍壊死因子(TNF- α)を含む様々な炎症性サイトカインを分泌しますが、これら 2 つの因子によるシグナルがどのように相互作用しているかについては未解明な部分が多く残されていました。

【研究成果の概要】

本研究グループは複数の種類のヒト血管内皮細胞を用いて TGF- β により CAF へと分化転換する過程における TNF- α の役割について解析を行いました。その結果、血管内皮細胞は TGF- β 存在下で培養すると間葉系細胞の性質を獲得しますが、TNF- α を添加すると TGF- β による EndMT はさらに亢進することがわかりました(図2)。



紫: 間葉系細胞マーカー(SM22 α)、青: 核

図2: 血管内皮細胞において SM22 α (紫色) の発現は観察されないが(左)、TGF- β の添加により SM22 α を発現する細胞が出現し(中)、TNF- α を添加することでさらに増加した(右)。

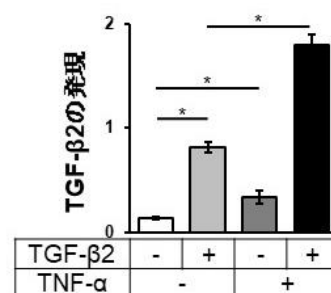
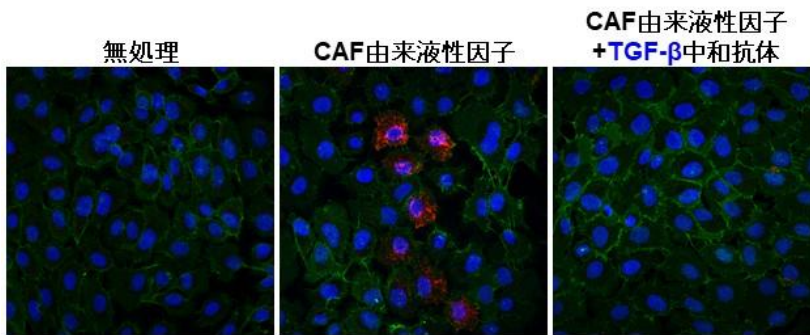


図3: 血管内皮細胞を TGF- β と TNF- α で処理をすると TGF- β 2 mRNA の発現が上昇した。

さらに血管内皮細胞を TGF-β と TNF-α で処理することで分化転換する CAF において、TGF-β シグナルが長時間維持されることが明らかとなりました。これについて、TGF-β シグナルを活性化する TGF-β 自身を CAF が産生するのではないかと予測が立てられたため、TGF-β ファミリーメンバーの発現に対する TGF-β と TNF-α の効果を検討したところ、TGF-β 2 の発現が上昇していることが示されました(図 3)。以上の結果から、TNF-α は TGF-β による EndMT 誘導を TGF-β シグナルの増強により亢進することが示唆されました。



緑:上皮細胞(E-cadherin)、赤:間葉系細胞マーカー(Vimentin)、青:核
TGF-β と TNF-α による EndMT により形成した CAF において、が

図4:口腔扁平上皮がん細胞においては、上皮細胞マーカーである E-cadherin(緑)は発現するが、間葉系細胞マーカーである Vimentin(赤)は発現していない(左)。しかし、TGF-β と TNF-α で処理した血管内皮細胞(CAF)由来の液性因子で処理すると、Vimentin を発現する間葉系細胞(悪性がん細胞)が出現する(中)。しかし、この作用は TGF-β 中和抗体により抑制された(右)。

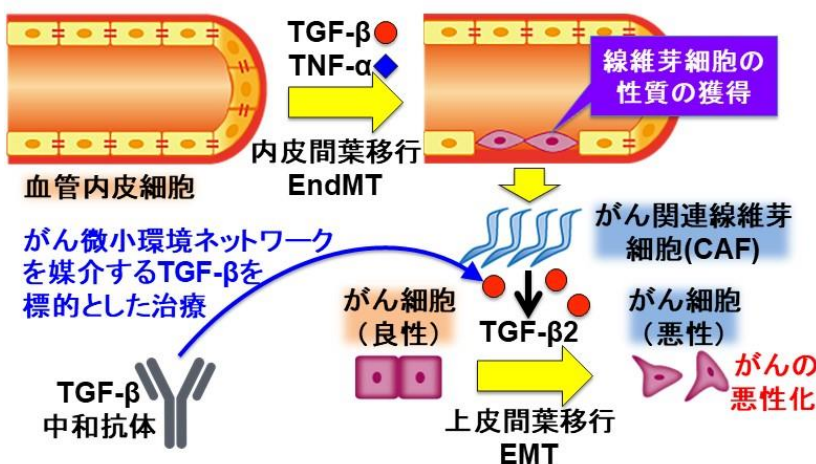


図5 本研究のまとめ:腫瘍組織において豊富な TGF-β と TNF-α により内皮間葉移行(EndMT)を起こした血管内皮細胞は、がん関連線維芽細胞(CAF)の性質を獲得する。血管内皮細胞由来の CAF が分泌する TGF-β2 は、がん細胞の上皮間葉移行(EMT)を誘導することにより、がんの悪性化を進行させる。また、この作用は TGF-β に対する中和抗体により抑制されたことから、がん微小環境ネットワークを媒介する TGF-β を標的とした新規治療法の開発が期待される。

ん細胞の悪性度の指標である EMT を誘導する TGF-β 2 が産生されているということが示されたことから、次に産生された TGF-β 2 が実際ががん細胞の EMT を誘導できるか検討しました。そこで、TGF-β と TNF-α の存在下で培養した血管内皮細胞(CAF)の培養上清に含まれる液性因子を加えて、口腔扁平上皮がん細胞を培養したところ、上皮細胞マーカーである E-cadherin の発現が低下し、間葉系細胞マーカーである Vimentin の発現が上昇しました。次に、この効果が CAF から分泌された TGF-β によるものであるか検討するために、中和抗体を用いた TGF-β の阻害実験を行ったところ、CAF 由来液性因子による EMT 誘導作用が抑制されました。以上の結果から、TNF-α が TGF-β による EndMT 誘導を亢進することで、がんの悪性化に寄与することが示唆されました。

【研究成果の意義】

近年、がん治療の標的として、がん悪性化を制御する CAF に注目が集まっています。CAF の起源としては腫瘍組織に存在する線維芽細胞が知られていますが、血管内皮細胞から分化転換する CAF が、CAF にお

る 3 割程度を占めるとい報告もあり、TGF- β による血管内皮細胞から CAF への分化転換はがん治療の標的として注目を集めています。

本研究の成果により、TGF- β と TNF- α が協調することで、血管内皮細胞からの CAF の形成を制御していることが示されました(図5)。また、血管内皮細胞由来の CAF が TGF- β 2 を分泌し、がん細胞の EMT を誘導することにより、がんの悪性を亢進することが示されました。今回、中和抗体を用いた TGF- β シグナル阻害によってがんの悪性を抑制することができたことから、将来腫瘍組織における TGF- β シグナルを抑制することで、がん微小環境ネットワークを標的とした新たながん治療法の開発へ応用されることが期待されます。

【用語の説明】

※¹がん関連線維芽細胞(cancer-associated fibroblast: CAF):がん間質組織を構成する線維芽細胞であり、がん細胞の増殖促進に働くさまざまな増殖因子を産生することが報告されている。

※²トランスフォーミング増殖因子 β (transforming growth factor- β :TGF- β):線維芽細胞の形質転換を促進する因子として同定されたが、現在では多くの種類の細胞に対して増殖抑制作用を有することが明らかになっている。さらに、細胞の分化・運動などにも関与し、個体発生やがんの浸潤・転移など様々な病態生理学的現象において重要な役割を果たすことがわかっている。TGF- β は TGF- β 1~3 からなるファミリーを形成している。

※³腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor- α :TNF- α):腫瘍壊死作用を有する活性化マクロファージ由来のサイトカインとして同定された。その生物活性は多彩であり、炎症性サイトカインであるインターロイキン-1(IL-1)など産生を介して発熱や種々の炎症反応を惹起することから、炎症反応の一つのメディエーターであると考えられている。

※⁴中和抗体:特定のタンパク質の活性を中和できる抗体。TGF- β は様々な臓器の線維化を誘導するが、TGF- β 中和抗体を用いて、肝臓や腎臓の線維化を抑制するための試みが進んでいる。

【論文情報】

掲載誌: Cancer Science

論文タイトル: TNF- α enhances TGF- β -induced endothelial-to-mesenchymal transition via TGF- β signal augmentation

【研究者プロフィール】

渡部 徹郎 (ワタベ テツロウ) Watabe Tetsuro

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

硬組織病態生化学分野 教授

・研究領域

がん生物学、血管生物学、生化学



吉松 康裕 (ヨシマツ ヤスヒロ) Yoshimatsu Yasuhiro

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

硬組織病態生化学分野 非常勤講師

(現・新潟大学大学院医歯学総合研究科 薬理学分野 准教授)

・研究領域

がん生物学、脈管生物学、生化学

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

硬組織病態生化学分野 氏名 渡部 徹郎 (ワタベ テツロウ)

TEL:03-5803-5449 FAX:03-5803-0187

E-mail: t-watabe.bch@tmd.ac.jp

新潟大学大学院医歯学総合研究科

薬理学分野 氏名 吉松 康裕 (ヨシマツ ヤスヒロ)

TEL:025-227-2090 FAX:025-227-0759

E-mail: yyoshi85@med.niigata-u.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp

<AMED 事業に関すること>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

創薬事業部 医薬品研究開発課

TEL:03-6870-2221

E-mail:cancer@amed.go.jp