

消化管の多段階発癌における Vasohibin ファミリーの 発現に関する病理組織学的研究

[1] 組織

代表者：江崎 太一

(東京女子医科大学)

対応者：佐藤 靖史

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

北原 秀治 (東京女子医科大学)

鈴木 康弘 (東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費300千円，旅費0千円

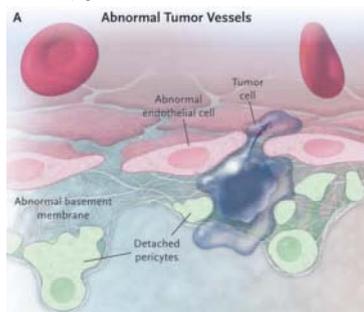
[2] 研究経過

(本研究の目的)

腫瘍血管の研究は、近年ますますその重要性を増している。本共同研究では、Vasohibin-2 (Vash2) ノックアウトマウスに、消化管に腫瘍を自然発症する *Apc^{Min/+}* マウスを掛け合わせて、Vash2 欠損 *Apc^{Min/+}* マウスを作製し、Vash2 欠損下で自然発症する腫瘍の増殖および微小循環系(血管、リンパ管)の変化の過程を、その形態的、機能的に解析することにより、腫瘍の制御に関する基礎的な理解と、今後の抗腫瘍血管療法をはじめとする治療への応用を目指す。

(本研究の概要)

腫瘍増殖のためには酸素や栄養分の供給が不可欠であり、その現場では血管の新生や退縮が盛んに行われている。腫瘍血管自体も、病理学的に正常血管とは形態学的に異なる事も多数報告されている(図1: Jain 2009)。



従って、腫瘍血管の新生パターンを把握することは、腫瘍増殖を制御するために必須となる。

今回申請者は、前段階の研究として、*APC^{Min/+}* マウスの小腸上皮が、悪性化に伴い、どの様に血管の新生パターンが変化するかを検索した。

生後12週より小腸にポリープを多発する *APC^{Min/+}* マウスに、高脂肪食と硫酸デキストランナトリウムを摂食させ、悪性化を加速させた。経時的に蛍光トマトレクチンを静注して血管内面を標識し、灌流固定後に腫瘍を摘出して凍結切片を作製した。さらに、各種マーカーによる蛍光免疫染色を重ねて、共焦点レーザー顕微鏡で観察した。また、電子顕微鏡による超微形態学的観察も行った。

小腸上皮が腫瘍化していく段階で、絨毛部の血管は、良性腫瘍(腺腫)においては、新生血管は著しい形態的变化と、密度の増加を認め、電顕的にも基底膜の不連続化や、血管の内皮表面に微絨毛様の突起が出現するなどの変化が認められた(図2)。

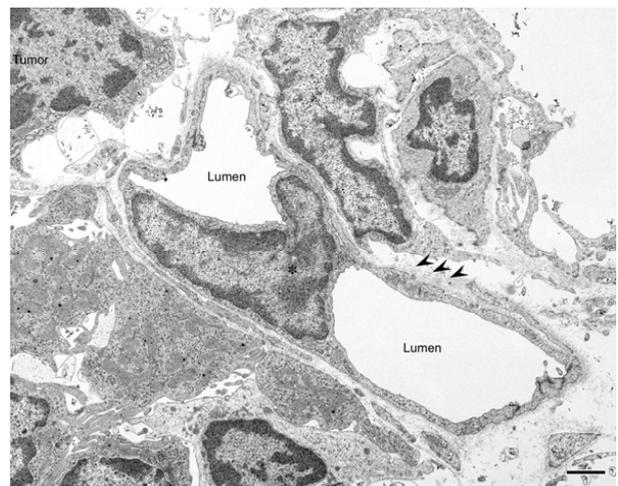


図2 腺腫における腫瘍血管

正常血管と比較し、形態不整、基底膜多層化が出現してくる。基底膜：矢頭、内皮細胞：※印、Bar：10 μ m

腫瘍が悪性化するにつれて、新生血管は密度をさらに増し、形態的变化が著しく異型性を伴った。特に走行が無秩序になり、リンパ管も大小不同であった(図3)。

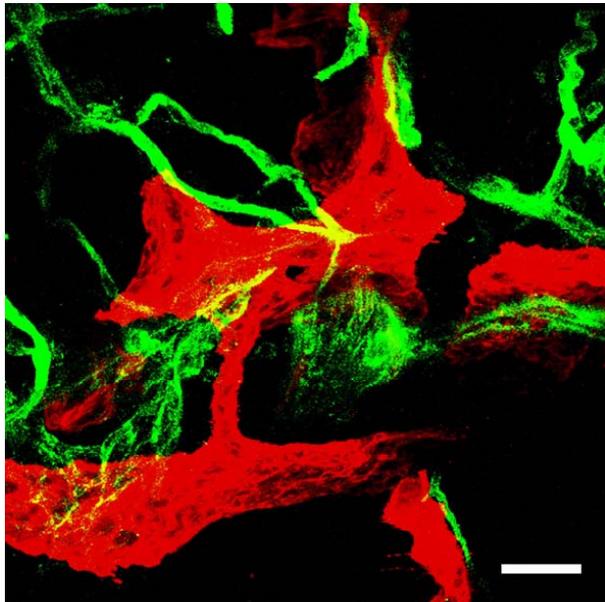


図3 腺癌における腫瘍血管と腫瘍リンパ管
大小不同のリンパ管(赤:LYVE-1)に異型な腫瘍血管(緑:トマトレクチン)が絡み付くように存在する。
Bar: 25 μ m

微細構造においても基底膜は多層化し、内皮細胞にも糸状仮足様の突起の増加が認められるようになった。これらの結果より、上皮の悪性化に伴い、腫瘍血管にも、段階的な変化が現れることが示唆された。

(研究活動状況)

平成23年12月10日:第19回日本血管生物医学学会(東京)にて研究成果のポスター発表を行った。また、学会後に今後の研究の打ち合わせを行った。

平成24年2月20日:第7回Vasohibin研究会(東北大学)にて「Vasohibin-2を抑制することが癌の制御につながるか?」という演題で、研究成果の口頭発表を行った。また、発表後、今後の研究の打ち合わせを行い、来年以降も継続して、共同研究していくことを確認した。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、マウスにおける小腸上皮が悪性化して行く段階でVash2が腫瘍血管周囲に発現してくることが確認できた。良性、悪性問わず腫瘍血管周囲に

発現するVEGFとは違い、上皮細胞の異型が出現するところに発現しているため、今後、Vash2を制御することで、血管新生が抑制できるのではないかと示唆された(図4)。

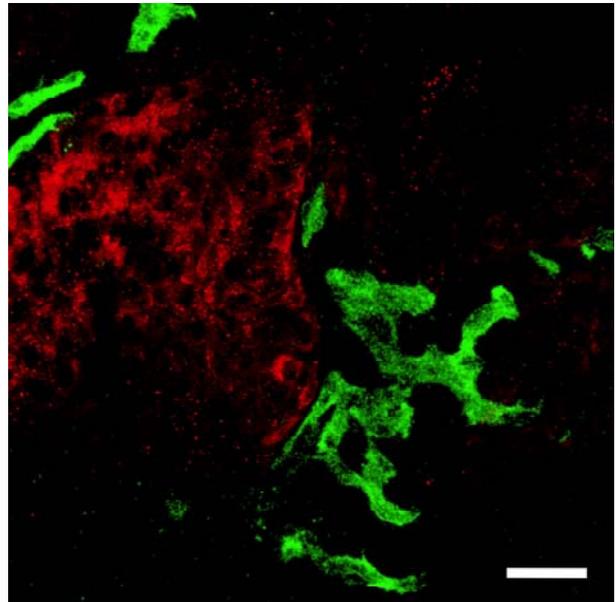


図4 腺癌におけるVash2の発現
腫瘍血管(緑:トマトレクチン)に近接する悪性化した上皮細胞にVash2(赤)が発現している。Bar: 25 μ m

第2に、現在まで骨髄由来のCD11b陽性細胞からVash2の発現がみられたが、移植用の腫瘍をマウスに移植し、経時的に染色を行ったところ、腫瘍細胞からも発現している可能性が示唆された。これは、内皮細胞自身がネガティブフィードバック因子として発現しているVash1とは真逆であり、やはり、将来的な抗血管治療薬への発展が期待された。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は、学外研究者との交流が飛躍的に活性化し、Vash2の意義を深く追求する共同研究に発展した。また、本共同研究で明らかになった腫瘍血管の形態学的・機能的解析は、他の分野でも応用が出来る。抗癌剤や分子標的治療薬の開発だけでなく、再生医療における血管再生などの新しい研究にも応用可能であることが示唆され、今後の発展が期待される。

[4] 成果資料

現在国際誌投稿へ向け準備中である。