

課題番号7

## 腫瘍の進展を制御する内皮間葉移行(EndMT)における Vasohibin-2 の役割

[1] 組織

代表者：渡部 徹郎

(東京医科歯科大学)

対応者：佐藤 靖史

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

吉松 康裕 (東京医科歯科大学)

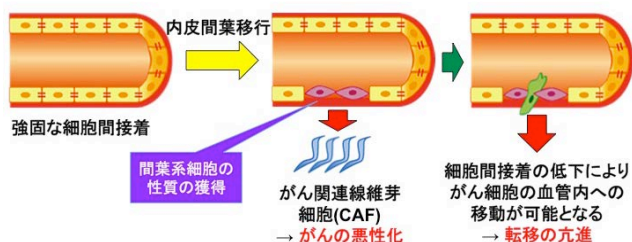
井上カタジナアンナ (東京医科歯科大学)

研究費：物件費 14 万 9600 円,

旅費 10 万 400 円

[2] 研究経過

腫瘍組織における「がん間質」に存在する「がん関連線維芽細胞(CAF)」にはがん細胞の増殖と悪性化を誘導することが明らかとなっているため、その生成機構の解明は重要な意義を持つ。近年 CAF の約 3 割が血管内皮細胞から内皮間葉移行(EndMT)という過程を経て生成することが報告された。さらに、



EndMTにより血管の細胞間接着が低下し、がん細胞が血管内に侵入しやすくなることにより、がん転移が亢進することから、がんの悪性化における EndMT の重要性に注目が集まっている。

申請者はこれまで血管内皮細胞が TGF- $\beta$ により間葉系細胞へと分化することを見出してきた。しかし、EndMT を誘導するがん微小環境における因子は他にも存在することが予想され、CAF の形成を誘導する EndMT を標的とした腫瘍制御の新たな方法を開発するためには、がんの悪性化を誘導する新規 EndMT 誘導因子の同定が急務である。一方、加齢研担当教員である佐藤 靖史教授は血管内皮細胞により産生される Vasohibin (VASH)ファミリーメンバー

(VASH1 ならびに VASH2)が血管内皮細胞の増殖を調節することを報告してきた。しかし、VASH ファミリーメンバーが EndMT に対してどのような作用をしているかについては未解明な部分が多く残されている。申請者はそこで、本研究においては VASH ファミリーメンバーの EndMT を介した CAF の生成における役割を検討することで、腫瘍制御の新しい方法を確立することを目的として研究を行った。

以下、研究活動状況の概要を記す。申請者はすでに TGF- $\beta$ が EndMT を誘導することを報告している。そこで本研究においては、まず TGF- $\beta$ による EndMT の誘導に対する VASH1 ならびに VASH2 の作用について検討を行う。すでに VASH2 が卵巣がん細胞の EMT を誘導することを見出しており、その機序として VASH2 が TGF- $\beta$  受容体の発現を亢進することを明らかにしているため、VASHs が単独または TGF- $\beta$  と協調的に EndMT を亢進することを検討するとともに、その分子機序として EMT と共通のものがあるか検討した。

また、今年度は共同研究打ち合わせのために、代表者(渡部)と分担者(吉松)が、東北大学加齢医学研究所の対応者(佐藤教授)を訪問した。

[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、佐藤教授との共同研究の成果として、VASH2 が卵巣がん細胞の上皮間葉移行(EMT)に重要な役割を果たすことを報告した(Norita et al. 2017)。具体的には、卵巣がん細胞における内因性の VASH2 発現を shRNA で低下させると、間葉系細胞マーカーの発現が低下し、上皮系細胞マーカーの発現が上昇し、間葉上皮移行(MET)が誘導されることが示されたことから、VASH2 が EMT を誘導することが示唆された。この分子機序として、我々は VASH2 が卵巣がん細胞における TGF- $\beta$  受容体(ALK5)の発現を誘導することを見出した。以上の結果から、VASH2 は卵巣がん細胞において TGF- $\beta$  シグナルを活性化することにより、EMT を誘導し、がんの悪性化に寄与していることが示唆された。

第2に、我々はがん微小環境において、血管内皮細胞の増殖を亢進する TGF- $\beta$  ファミリーメンバーである骨形成因子(BMP-9)と血管内皮増殖因子(VEGF)のシグナルを同時に阻害することにより、腫瘍血管新生を標的としたがん治療を達成することを報告した(Akatsu et al., 2017)。具体的には、BMP-9 受容体(ALK1)と VEGF 受容体の細胞外領域を抗体の Fc 領域に結合したキメラタンパク質(ALK1-FLT1-Fc)の BxPC3 膵臓がん細胞の移植モデルにおいて、腫瘍血管新生を阻害し、腫瘍形成を低下させることを見出した。これまでいくつかの種類のがんにおいてVEGFを標的としたアバスチンに抵抗性が報告されてきたが、独立した血管新生シグナルである BMP-9 を同時に標的とすることにより、効率の良いがん治療が達成できることが期待される。

### (3-2) 波及効果と発展性など

本研究から得られる成果は基礎生物学そして臨床医学など多岐に渡って大きなインパクトを与えることが期待される。基礎生物学については、まだ未解明な部分が多い腫瘍進展における EndMT の役割が解明される点で意義が大きい。また、本研究から得られる成果は、腫瘍制御の新たな戦略の構築のために有用であることが期待され、EndMT に対して作用する新規因子が同定されれば知的財産の創出が期待できるとともに、新たな治療方法の開発につながる可能性があるため、臨床医学における意義は大きい。

### [4] 成果資料

1. Rie Norita, Yasuhiro Suzuki, Yutaka Furutani, Kazuki Takahashi, Yasuhiro Yoshimatsu, Katarzyna A Podyma-Inoue, Tetsuro Watabe, Yasufumi Sato. Vasohibin-2 is required for epithelial-mesenchymal transition of ovarian cancer cells by modulating TGF- $\beta$  signaling. *Cancer Science* 2017.01;
2. Yuichi Akatsu, Yasuhiro Yoshimatsu, Taishi Tomizawa, Kazuki Takahashi, Akihiro Katsura, Kohei Miyazono, Tetsuro Watabe. Dual targeting of vascular endothelial growth factor and bone morphogenetic protein-9/10 impairs tumor growth through inhibition of angiogenesis. *Cancer Science*. 2017.01; 108 (1): 151-155.
3. Takashi Ode, Katarzyna A Podyma-Inoue, Kazue Terasawa, Jin-Ichi Inokuchi, Toshihide Kobayashi, Tetsuro Watabe, Yuichi Izumi, Miki Hara-Yokoyama. PDMP, a ceramide analogue, acts as an inhibitor of mTORC1 by inducing its translocation from lysosome to endoplasmic reticulum. *Exp. Cell Res.* 2017.01; 350 (1): 103-114.