

VASH2 の制御が消化管腫瘍における 腫瘍微小環境を正常化できるか

[1] 組織

代表者：北原 秀治

(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：

森島 正恵 (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：物品費 150,000 円

[2] 研究経過

(本研究の目的)

悪性腫瘍微小環境の研究は、近年の免疫チェックポイント阻害薬の登場により、ますますその重要性を増している。本共同研究では、血管新生因子 Vasohibin-2 (VASH2) を抑えることで、消化管腫瘍を含む悪性腫瘍における微小循環系 (血管、リンパ管) や微小環境 (免疫細胞の動向) の変化の過程を、その形態的、機能的に解析し、抗腫瘍療法をはじめとする治療への応用を目的とする。

(本研究の概要)

悪性腫瘍の特徴所見である異常細胞増殖には、様々な血管増殖因子群による複雑な分子経路を介した血管新生が伴う。癌の作る異常微小循環は、腫瘍周辺の低酸素、低 pH 環境、浮腫状態を作り出し、免疫原性の低下を引き起こす。癌細胞は免疫抑制因子を産生し、さらに関連細胞が惹起され、癌生育に最適な免疫抑制性環境が構築されていく。従って、異常な腫瘍微小環境内に存在する血管の形態や新生パターン、細胞の動向を把握することは、腫瘍増殖を制御するために必須となる。

今回申請者は計画として、血管新生因子 VASH2 をノックアウトしたマウスとリンパ管形成に関わる遺伝子である *Foxc2* ヘテロノックアウトマウスを掛け合わせ、血管新生因子、及びリンパ管新生因子を抑制したマウスを作り、消化管腫瘍同所移植マウスを用いて、その微小環境の変化を形態学的に解析し、将来の臨床応用へと役立てる。

以前の共同研究では、通常の *Apc^{Min/+}* マウスに *Vash2^{-/-}* マウスを掛け合わせ、ヘテロマウスを作製し、再び *Vash2^{-/-}* マウスを掛け合わせて *Apc^{Min/+}/*Vash2^{-/-}** マウスを作製した。発症した腫瘍をマイクロアレイにて発現遺伝子を解析してみると、炎症や腫瘍発症に関係のある IL-6 ファミリーやエピレグリンなどの発現が優位に下がっていた。このように VASH2 ノックアウトにより、血管正常化を介して、微小環境の正常化と慢性炎症の抑制がみられたことを報告した。今回は、本計画の前段階として、VASH2 をノックダウンした肺がん細胞 (消化管と同じ腺癌) を使用し、その細胞の発現因子の変化を qPCR にて確認した。

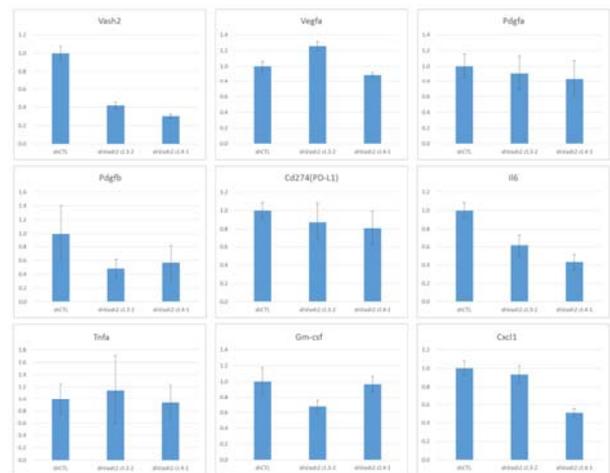


図1 LLC 肺腺癌細胞の VASH2 をノックダウンした場合、IL6 の発現低下が見られた。

すると、*Apc^{Min/+}/*Vash2^{-/-}** マウスに発症する腫瘍と同様に、炎症や腫瘍発症に関係のある IL-6 ファミリーが優位に下がっていた。このように、腫瘍細胞自体から発現する VASH2 を抑制した場合でも慢性炎症に関連する因子の低下が見られ、今後の移植実験の追求の必要性が確認できた。

(研究活動状況)

平成31年2月16~17日：第14回 Vasohibin 研究会 (宮城県仙台) にて「Vasohibin-2 の抑制が消化管における自然発症腫瘍に影響を及ぼすか？」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。

第一に、腫瘍細胞から VASH2 が発現していることが確認できた。第二に、VASH2 の抑制が、IL-6 ファミリーなどの慢性炎症に関連する因子を抑えることがわかった。これらの結果に以前の共同研究結果を加えると、今後、VASH2 を制御することは、腫瘍血管を正常化し、その影響で正常化した微小環境が腫瘍増殖の抑制するのではないかと仮説を立てられた。今後は腫瘍細胞と免疫細胞の相互作用や、実際の移植実験などが早急に必要だと示唆された。

(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により飛躍的に活性化し、VASH2 の意義を深く追究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き、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

当研究成果は、下記の雑誌にて発表された。

#1 Shuji Kitahara and Yasuhiro Suzuki,
Does anti-vascular therapy reprogram the
immunosuppressive microenvironment in gastric cancer?
Journal of Tokyo Women's Medical University. 2019 in
press.