

平成 28 年度 共同研究報告書

|                        |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 研究区分                   |       | 一般共同研究                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 研究課題                   |       | 内皮間葉移行(EndMT)によるがん間質の形成機構の解明                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 新規・継続の別                |       | 新規 ・ 継続                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 研究代表者                  | 所属    | 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                        | 職名・氏名 | 教授・渡部 徹郎                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 研究分担者<br>(適宜行を追加して下さい) | 所属    | 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 分子細胞機能学分野                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                        | 職名・氏名 | 助教・吉松 康裕                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                        | 所属    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                        | 職名・氏名 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 受け入れ教員                 | 職名・氏名 | 特任准教授・樋田 京子                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 研究目的<br>(300 字程度)      |       | <p>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腫瘍微小環境において豊富に存在する TGF-<math>\beta</math>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、TGF-<math>\beta</math>が豊富に存在するがん微小環境において血管がその性質を維持するためには、腫瘍血管内皮細胞が TGF-<math>\beta</math>による EndMT を阻害する機序を備えていることが予想される。そこで本研究においては、まず TGF-<math>\beta</math>による EndMT の誘導を調節する新たな因子の同定を試みる。そして腫瘍血管内皮細胞がそのような因子を自己分泌しているか検討することによって、EndMT という観点での腫瘍血管内皮細胞が有する特性を解明することを試みた。</p> |
| 研究内容・成果<br>(1000 字程度)  |       | <p>脾臓由来の血管内皮細胞 MS-1 に TGF-<math>\beta</math> を添加すると、形態が内皮細胞特有の敷石状から間葉系細胞特有の紡錘形へと変化するとともに、smooth muscle <math>\alpha</math>-actin (SMA)などの間葉系細胞マーカーの発現が顕著に上昇する。申請者はこれまで本共同研究を通じて TGF-<math>\beta</math>による</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>EndMT の誘導が腫瘍血管内皮細胞においても観察されるか検討するために、樋田先生から供与を受けたマウス皮膚から調製した正常血管内皮細胞(normal endothelial cells: NEC)と腫瘍組織から調製した腫瘍血管内皮細胞(tumor endothelial cells: TEC)を用いて TGF-<math>\beta</math> の作用を検討した。その結果、NEC は TGF-<math>\beta</math> に応答して EndMT の誘導が観察されたのに対して、TEC においては EndMT の誘導が観察されなかった。そこで TEC が TGF-<math>\beta</math> シグナルに対抗して EndMT を抑制しているのか、そのメカニズムを検討したところ、線維芽細胞成長因子(fibroblast growth factor-2: FGF-2)が TGF-<math>\beta</math> による EndMT の誘導を抑制することを明らかとした。さらに、TEC においては FGF-2 の発現が NEC と比較して上昇していることが示され、TEC が FGF-2 を産生することにより、がん微小環境において豊富に存在する TGF-<math>\beta</math> による EndMT に対して自らを防御していることが示唆された。しかし、どのようにして FGF-2 が TGF-<math>\beta</math> による EndMT を抑制しているか不明だったため、今年度はその機序の解明を試みた。</p> <p>FGF-2 シグナルによりリン酸化される様々な因子を検索したところ、Elk-1 という転写因子が同定された。Elk-1 は TGF-<math>\beta</math> による EndMT の誘導において重要な役割を果たす MRTF-A 転写因子が間葉系マーカーの一つである smooth muscle actin (SMA)プロモーターに結合することを競合的に阻害することが報告されている。我々は Elk-1 の EndMT の誘導における役割を検討するために、血管内皮細胞における内因性 Elk-1 の発現を siRNA を用いて低下させた。TEC を含む複数の種類の内皮細胞において Elk-1 の発現を低下させることにより EndMT が誘導された。以上の結果から、FGF-2 が Elk-1 転写因子を活性化して、TGF-<math>\beta</math> による EndMT を抑制するという機序が明らかとなった。</p> |
| 成果 | <p>【学会報告】</p> <p>参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと</p> <p>1. 渡部 徹郎. 血管・リンパ管新生における TGF-<math>\beta</math> ファミリーの役割. 第 37 回日本炎症・再生医学会</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>2016.6.17 京都</p> <p>2. Tetsuro Watabe. Regulation of plasticity of tumor endothelial cells by signal networks in cancer microenvironment. The 41st Naito Conference. 2016.7.07 札幌</p> <p>3. Tetsuro Watabe. Roles of TGF-<math>\beta</math> family signals during maintenance of vascular systems. 第 89 回日本生化学会大会 2016.9.26 仙台</p> <p>4. Tetsuro Watabe. Roles of signaling networks during endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) in cancer microenvironment. 第 75 回日本癌学会総会 2016.10.8 横浜</p> <p>5. Tetsuro Watabe. Dual targeting of vascular endothelial growth factor and bone morphogenetic protein-9/10 impairs tumor growth through inhibition of angiogenesis. 11th International BMP Conference. 2016.10.28 Boston, U.S.A.</p>                                                                                                                                                                                                                                 |
|  | <p>【論文発表】</p> <p>著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと</p> <p>1. Akatsu Y, Yoshimatsu Y, Tomizawa T, Takahashi K, Katsura A, Miyazono K, Watabe T. Dual targeting of vascular endothelial growth factor and bone morphogenetic protein-9/10 impairs tumor growth through inhibition of angiogenesis. <i>Cancer Science</i>. 2017 108(1):151-155. (Impact Factor: 3.896)</p> <p>2. Norita R, Suzuki Y, Furutani Y, Takahashi K, Yoshimatsu Y, Podyma-Inoue KA, Watabe T, Sato Y. Vasohibin-2 is required for epithelial-mesenchymal transition of ovarian cancer cells by modulating TGF-<math>\beta</math> signaling. <i>Cancer Science</i>. 2017 Jan 8. [Epub ahead of print] (Impact Factor: 3.896)</p> <p>3. Ode T, Podyma-Inoue KA, Terasawa K, Inokuchi JI, Kobayashi T, Watabe T, Izumi Y, Hara-Yokoyama M. PDMP, a ceramide analogue, acts as an inhibitor of mTORC1 by inducing its translocation from lysosome to endoplasmic reticulum. <i>Experimental Cell Research</i>.</p> |

|  |                                             |
|--|---------------------------------------------|
|  | 2017 350(1):103-114. (Impact Factor: 3.378) |
|  | 【新聞報道】<br>特になし                              |