

平成 29 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 (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 (300 字程度)		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)はがんの悪性化を誘導するため、その生成機構の解明は重要な意義を持つ。近年 CAF の一部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 TGF-β が EndMT を誘導することを見出してきた。しかし TGF-β 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-β 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 EndMT という観点で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。
研究内容・成果 (1000 字程度)		脾臓由来の血管内皮細胞 MS-1 に TGF-β 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 α-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。本共同研究においては、この TGF-β による 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ヒトがん細胞を皮下に移植して得られるマウス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、線維芽細胞成長因子(fibroblast growth factor-2:FGF-2)が TGF-β による EndMT の誘導を抑制することが明らかとした。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-β による EndMT に対して自らを防御しているという現象を見出した。 今年度は FGF がどのような機序で TGF-β による EndMT の誘導を抑制するか検討した。FGF シグナルにより TEC において様々な細胞内シグナル伝達因子ならびに転写因子がリン酸化されるが、我々はそのような転写因子の中で Elk1 に着目した。Elk1 転写因子は SMA 遺伝子のプロモーターに結合することで、TGF-β により活性化され

	SMA 遺伝子プロモーターに結合する MRTF ファミリー転写因子の機能を阻害し、SMA 遺伝子発現の低下を誘導することが平滑筋細胞の分化において報告されている。我々は TEC における Elk1 発現を siRNA を用いて低下させて、TGF-β により誘導される EndMT の指標（細胞形態の変化、間葉系細胞マーカーである SMA などの発現上昇）が変化するか検討した。その結果、TGF-β による TEC の EndMT の誘導において Elk1 が必要であることを見出した。本結果により、TGF-β と FGF という 2 つの細胞内シグナルが核内において 2 つの拮抗する転写因子を活性化することで EndMT を制御するという興味深い現象が明らかとなった。
成果	【学会報告】 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 1. Tetsuro Watabe. TGF-β signals induce endothelial-to-mesenchymal transition of lymphatic endothelial cells by decreasing PROX1 expression. Lymphatics Gordon Research Conference 2018.03.11, Lucca, Italy 2. 渡部 徹郎. がんの浸潤・転移研究の新機軸. 第 76 回日本癌学会学術総会 2017.09.28 パシフィコ横浜（横浜） 3. 渡部 徹郎. リンパ管の形成と維持におけるシグナル・転写ネットワークの役割. 第 38 回日本炎症・再生医学会 2017.07.18 大阪府立国際会議場（大阪） 4. Tetsuro Watabe. Targeting signaling networks in tumor microenvironment. 第 1 回国際がんプレシジョン医療カンファレンス 2017.06.29 東京医科歯科大学（東京） 【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと Fukuhara T, Kim J, Hokaiwado S, Nawa M, Okamoto H, Kogiso T, Watabe T, Hattori N. A novel immunotoxin reveals a new role for CD321 in endothelial cells. PLoS One. 2017 12:e0181502. IF: 2.806 【新聞報道】 特になし