

平成 30 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 ・ <u>継続</u>	
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 硬組織病態生化学分野
	職名・氏名	講師・吉松 康裕
	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	大学院生・高橋 直也
受け入れ教員	職名・氏名	教授・藤田 恭之 (樋田 京子)
研究目的 (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)はがんの悪性を誘導するため、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。</p>	
研究内容・成果 (1000 字程度)	<p>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（現在北海道大学 大学院歯学研究院 口腔病態学分野 血管生物分子病理学教室）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を明らかとした。</p> <p>今年度は TGF-β による EndMT の誘導の FGF による抑制が、腫瘍形成においてどのような作用を果たすか検討した。我々は TGF-β による EndMT の誘導により、SMA などのマーカーを発現する筋線維芽細胞 (Myofibroblast) 性質を有するがん関連線維芽細胞(CAF)が形成することを見出した。さらに、この CAF の形成は FGF2 の添加により、抑制された。そこで TGF-β 存在下で培養した TEC または TGF-β と FGF2 存在下で培養した TEC をがん細胞と免疫不全マウスの皮下</p>	

	<p>に移植したところ、TGF-β 存在下で培養した TEC が腫瘍形成能が高いことを見出した。本結果により、FGF シグナルが、がん微小環境において TGF-β というがん悪性化因子の作用に拮抗することが示唆され、がんの新規治療法としての可能性が開かれた。</p>
<p>成果</p>	<p>【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</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. TTetsuro Watabe. TGF-β-induced cell cycle arrest is associated with increased migration and metastasis of oral squamous carcinoma cells.. 11th AACR-JCA Joint Conference 2019.02.08 Maui,Hawaii, USA 2. Tetsuro Watabe. BMP family signals in the formation and maintenance of vascular systems.. 12th International BMP Conference 2018.10.27 Tokyo,Japan 3. Tetsuro Watabe. TGF-β family signals in the formation and maintenance of vascular systems.. International Vascular Biology Meeting 2018 2018.06.03 Helsinki,Finland <p>【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 Okamoto H*, Yoshimatsu Y*, Tomizawa T*, Kunita A*, Takayama R*, Morikawa T, Komura D, Takahashi K, Oshima T, Sato M, Komai M, Podyma-Inoue KA, Uchida H, Hamada H, Fujiu K, Ishikawa S, Fukayama M, Fukuhara T, Watabe T. (*equal contribution) Interleukin-13 receptor α2 is a novel marker and potential therapeutic target for human melanoma. <i>Scientific Reports</i> 2019, 9(1):1281. IF: 4.122</p> <p>【新聞報道】 メラノーマ患者の特殊受容体、がん細胞の増殖促す 東京医科歯科大が解明 (2019/2/5 日刊工業新聞)</p>