

令和 5 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		血管新生阻害剤耐性腫瘍に対する新規治療法の開発		
新規・継続の別		新規		
研究代表者	所属	福井大学 学術研究院医学系部門 血管統御学	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	助教・林 弓美子		○
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属	福井大学 血管統御学		
	職名・氏名	教授・木戸屋 浩康		
	所属	福井大学 血管統御学		
	職名・氏名	助教・高良 和宏	○	
受け入れ教員	職名・氏名	教授・園下 将大		
概要 (100～150 字程度)		<p>感染がんなど腫瘍組織の増殖には、酸素や栄養分を供給するために血管が必要である。必要な場所に血管をつくる方法として血管新生が起きることが知られており、この血管新生を阻害することにより腫瘍増殖を抑制するアプローチが癌の治療法として考えられてきた。しかし、これまでヒトにおいて血管新生阻害剤は単独で有意な抗腫瘍効果が認められず、その耐性機序を明らかにすることが重要である。</p>		
研究目的 (300 字程度)		<p>上記概要の内容から、すでにヒトがん患者で VEGF/VEGF 受容体系阻害剤が使用されているが、単剤による抗腫瘍効果は観察されていない。ヒトで十分に効果が発揮できない機序、そしてその理由を分子学的に解明することで、新たな血管新生阻害剤の開発の糸口がみえることが期待される。</p> <p>申請者は生体イメージング解析系を用いた腫瘍血管の動態から、治療抵抗性腫瘍組織内で血管が移動し、腫瘍増殖にとって有利な血管の配置が再構築される現象を見出している。本研究ではこの現象に着目し、分子メカニズム解明による新規治療標的の開発を目的とする。</p>		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		<p>申請者は多光子励起顕微鏡を用いて生体イメージング系を構築し、腫瘍組織における血管の動的変化や血管新生阻害剤に応じた血管の挙動を解析してきた。その結果、血管新生阻害剤に耐性を示す腫瘍において血管の移動が起きていることや、この現象に炎症性細胞が関連している可能性を見出している。さらに、炎症性細胞から分泌された因子 (NDF1:未公開データのため仮称) が血管内皮細胞に作用し、血管の移動という現象を引き起こしていると仮説を立てた。</p> <p>血管新生阻害剤の投与により、炎症性細胞が腫瘍血管周囲に集</p>		

	<p>積していることを明らかにし、その近傍血管においてリモデリングが顕著に観察された。また、炎症性細胞から分泌された NDF1 の作用によって血管内皮細胞の運動能が変化していることを見出した。次に NDF1 欠損マウスを用いたイメージング解析を行うと、血管新生阻害による炎症性細胞の集積は生じるが血管のリモデリングが抑制されていた。そこで血管内皮細胞に NDF1 を添加し、RNAseq 解析による遺伝子発現変化を検討したところ、細胞骨格に関するシグナルに変化が生じており、シグナル伝達解析を進めている。また、腫瘍内への炎症性細胞の集積が治療抵抗性を生み出している可能性から、集積に関わる因子の特定を試みた。mRNA レベルでの検討では時間経過によって発現変化は認められたが、コントロール群と比較して血管新生阻害剤投与群との間に有意な差は認められなかった。今後はケモカインアレイによる発現変化を検討する予定である。</p>
成果	<p>【学会報告】</p> <ul style="list-style-type: none">・ <u>Yumiko Hayashi</u>, Hiroyasu Kidoya, The role of tumor vessel-derived factor in the maintenance of cancer stem cells, 第 82 回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、2023 年 9 月 21-23 日・ <u>林 弓美子</u>、治療抵抗性腫瘍における腫瘍血管のダイナミクス解明、令和 5 年度ライフサイエンス研究交流会、福井大学、2023 年 8 月 22-23 日 <p>【論文発表】</p> <ul style="list-style-type: none">・ <u>Hayashi, Y.</u>, Hashimoto, M., Takaoka, K., Takemoto, T., Takakura, N., Kidoya, H. Tumor endothelial cell-derived Sfrp1 supports the maintenance of cancer stem cells via Wnt signaling. In Vitro Cell.Dev.Biol.-Animal (2024). https://doi.org/10.1007/s11626-024-00899-y <p>【新聞報道】</p>