

令和 6 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		腫瘍血管における細胞外マトリックスを介した細胞間相互作用の解析		
新規・継続の別		新規・継続		
研究代表者	所属	福井大学学術研究院 基盤部門テニユアトラック推進本部	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	助教・高良和宏	○	
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	福井大学学術研究院 医学系部門血管統御学分野	/	/
	職名・氏名	教授・木戸屋浩康		
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	教授・園下 将大		
概要 (100～150 字程度)		これまでに詳細な機能が明らかとなっていない腫瘍血管を覆う細胞外マトリックスに着目した研究を行ったところ、血管新生阻害剤投与後に血管内皮細胞は退縮するが、残存する細胞外マトリックスの存在が明らかとなった。またその残存する細胞外マトリックスと局在が近い箇所に特異的に増殖する細胞の存在を明らかとした。		
研究目的 (300 字程度)		組織内には実質細胞のみならず、線維芽細胞や血管内皮細胞、白血球などの多様な間質細胞が多数存在している。がんの進展過程においては、これらの細胞群で働く相互作用の重要性が明らかになりつつあるが、腫瘍組織に多く存在している細胞外マトリックス (ECM) については未解明な部分が多く残されており、ECM をメインの標的とした薬剤はない。最近では、ECM の硬さが細胞の代謝を制御するなど、細胞間相互作用に与える新たな役割が示されつつある (Ayad NME. Nature. 2020)。本研究では、血管を被覆している Vascular sleeve と呼ばれる未知なる ECM 構造体の解析を独自の技術で進め、ECM の真の機能を明らかにする。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		我々は腫瘍血管を被覆する細胞外マトリックス (ECM) が血管新生阻害剤の治療抵抗性に影響していると考え、血管新生阻害剤投与後の腫瘍血管を被覆する ECM に着目した解析を行った。 ①腫瘍血管を被覆する ECM イメージングマウスの作製 4 型コラーゲンが蛍光標識されているイメージングマウス (TypeIV collagen-eGFP) を用いた生体内イメージング系を用いる。血管イメージングマウス (apelin-tdTomato) と ECM イメージ		

	ングマウスを掛け合わせ、腫瘍血管を被覆する ECM と腫瘍血管を同時に生体内で可視化できるマウスを作製した。本イメージングマウス的大脑表層部に CT-2A(マウスグリオーマ細胞株)を移植し、さらに移植後 17 日後に血管新生阻害剤を投与した。その結果、血管新生阻害剤投与後、未熟な腫瘍血管は退縮するが、一部の ECM が残存することが明らかとなった。また、血管新生阻害剤の投与回数に応じて、残存する ECM の数を増加していることも明らかとなり、血管新生阻害剤投与により血管内皮細胞が退縮した後も、被覆する ECM はすぐに分解されることはなく、数日間は残存したままであることが明らかとなった。 ② 血管新生阻害剤投与後に残存する ECM の機能解析 血管新生阻害剤投与後に腫瘍血管が退縮し、ECM のみが残存したエリアにおいて、何らかの影響を周囲の細胞に起こすことで、細胞の局在に変化が起きていると考え、癌関連細胞の複数種免疫染色を行った。その結果、残存した ECM の局在と高い一致率の細胞を同定することが出来た。現在、残存した ECM と集積した細胞の相互関係を詳細に解析するために空間トランスクリプトーム実施し、解析を進めている。
成果	【学会発表】 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 高良和宏、腫瘍血管を被覆する細胞外マトリックスを標的としたがん治療法の確立、科研費学術変革 A 細胞外情報を統御するマルチモーダル ECM 若手の会、大阪、2025.1.9-10 高良和宏、血管新生阻害剤の治療抵抗性に影響する ECM の機能解明、第 8 回 Neuro-vascular 研究会、金沢、2025.2.19-20 【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ、IF 入力のこと 【新聞報道】 【学位取得者】 学部名・学年または職名・氏名入力のこと