



## がんを養う血管においても薬剤耐性が起こることを発見

### 研究成果のポイント

- ・がん組織中の血管内皮細胞（腫瘍血管内皮細胞）が、抗がん剤に対して抵抗性をもつことを発見。
- ・転写因子 YB-1 の転写活性亢進による MDR1 遺伝子発現上昇が、その原因であることを解明。
- ・がん細胞の過剰な VEGF が、血管内皮細胞において抗がん剤の細胞外への排出を促すことを解明。
- ・がんの薬剤耐性の新たな機構を明らかにしたことで、将来これを回避する手段の開発へつなぐ。

### 研究成果の概要

従来の抗がん剤治療によって耐性を獲得するのはがん細胞のみであり、血管内皮細胞<sup>(補足1)</sup>は薬剤抵抗性を獲得しないと信じられてきました。しかし、今回の研究ではがん細胞からの VEGF 刺激により、腫瘍血管内皮細胞が薬剤抵抗性関連遺伝子 Multidrug Resistance gene (MDR1)<sup>(補足2)</sup>の発現亢進による抗がん剤の排出機構を獲得し、治療抵抗性に関わるということを世界で初めて解明しました。

### 論文発表の概要

研究論文名：Tumor endothelial cells acquire drug resistance by MDR1 upregulation via VEGF signaling in tumor microenvironment. (腫瘍血管内皮はがん微小環境において VEGF シグナルを介して MDR1 の発現亢進によって薬剤耐性を獲得する)

著者：秋山廣輔研究員ならびに樋田京子特任准教授らのグループ（北海道大学大学院歯学研究科，医学研究科）／秋山廣輔，大賀則孝，樋田泰浩，川本泰輔，定本圭弘，石川修平，間石奈湖，秋野文臣，近藤美弥子，松田彩，井上農夫男，進藤正信，樋田京子

公表雑誌：米国の科学雑誌「American Journal of Pathology」

公表日：米国時間 2012 年 1 月 12 日 Epub ahead of print

### 研究成果の概要

#### (背景)

がんの血管はがん細胞に栄養や酸素を供給することでがんの進展を促進するなど、がん細胞の転移にも関与しています。近年認可されたベバシズマブ<sup>(補足3)</sup>をはじめとした血管新生を制御する治療は、新たながんの治療法として注目を集めています。

低用量血管新生阻害療法 (Low-dose antiangiogenic chemotherapy)<sup>(補足4)</sup>は抗がん剤を少量、長期間用いてがんの血管新生を抑えることを目的とした治療法です。そのひとつとして、抗がん剤パクリタキセル<sup>(補足5)</sup>を低用量で持続投与する治療法 (low-dose metronomic paclitaxel) が乳がん治療において使用され始めています。このような血管新生阻害療法は、がん細胞よりも腫瘍血管内皮細胞 (Tumor Endothelial Cells: TEC)<sup>(補足6)</sup>を治療標的とするものですが、その利点は TEC が、がん細胞と異なり遺伝学的に安定していて、薬剤抵抗性を獲得しないという点であると考えられてきました。

ところが、最近では TEC が正常血管内皮細胞 (Normal Endothelial Cells: NEC) と比較して、特

異遺伝子の発現など、分子生物学的にも異なることが報告されています。そして、われわれもこれまで TEC が NEC と比べ様々な異常性を持つこと、そして驚くべき事に TEC は染色体異常があることなども報告してきました。TEC における染色体異常は、従来の概念に反し、腫瘍血管内皮細胞に遺伝学的不安定性があり、がん細胞と同様に薬剤に対して抵抗性を獲得しうる可能性を示唆しています。そこで、TEC の薬剤抵抗性とその獲得メカニズムについて検討しました。

#### (研究手法と研究成果)

正常マウス皮膚およびマウス腫瘍皮下移植片から、それぞれ NEC および TEC を分離培養しました。血管新生阻害療法に用いられ始めている、抗がん剤パクリタキセルに対して感受性を検討しました。TEC は NEC と比較して、パクリタキセルに対し抵抗性があることが分かりました。また、NEC, TEC における薬剤抵抗性関連遺伝子の発現をリアルタイム PCR 法で確認すると、TEC における MDR1 の発現が亢進していました(図 1)。さらに、がん細胞由来因子によって血管内皮が薬剤抵抗性を獲得するかどうかを調べるため、ヒト正常血管内皮細胞である微小血管内皮細胞 (Human Microvascular Endothelial Cell: HMVEC) をがん細胞培養上清<sup>(補足 7)</sup>で処理し、薬剤感受性の変化や薬剤抵抗性関連遺伝子の発現変化を解析しました。HMVEC にごがん細胞培養上清を処理すると、MDR1 の発現亢進とともにパクリタキセルに対し抵抗性を持つことが分かりました(図 2)。その後、がん細胞培養上清中の血管内皮細胞増殖因子 VEGF が MDR1 の転写調節因子 YB-1 の転写活性とパクリタキセルに対する薬剤抵抗性の原因となることを明らかにしました(図 3)。

#### (今後への期待)

今回解明したがん細胞由来の VEGF による、がん組織中の血管内皮の薬剤抵抗性の獲得メカニズムは、「腫瘍血管は薬剤抵抗性を獲得しない」という従来の概念を覆すものです。がんの薬剤耐性の新しい機構を明らかにしたことで、これらを回避する方法の確立につながるものと考えます。

### お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院歯学研究科 特任准教授 樋田 京子(ひだ きょうこ)  
TEL: 011-706-4315 FAX: 011-706-4325 E-mail: khida@den.hokudai.ac.jp  
ホームページ: <http://www.den.hokudai.ac.jp/vascular-biology/>

#### 【用語説明】

##### 補足 1) 血管内皮細胞

血管の内表面を構成する扁平で薄い細胞の層で、血液の循環する内腔と接している。

##### 補足 2) Multidrug Resistance gene (MDR1)

MDR1 は多様な構造の薬剤を直接結合し、ATP 加水分解に依存して細胞外へ排出する膜タンパク質 P-gp をコードする遺伝子。これによって、細胞内の抗がん剤などの薬剤濃度が低下し細胞が多剤耐性になることが明らかになっており、がん細胞の薬剤抵抗性との関連が報告されている。

##### 補足 3) ベバシズマブ (bevacizumab)

ベバシズマブ (bevacizumab) は、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) に対するモノクローナル抗体で、VEGF の働きを阻害することにより、血管新生を抑制し腫瘍の増殖や転移を抑えたりする作用を持つ分子標的治療薬の一つである。

##### 補足 4) 低用量血管新生阻害療法

別名メトロノミック療法 (metronomic chemotherapy) と呼ばれる低用量血管新生阻害療法 (Low-dose antiangiogenic chemotherapy) は抗がん剤を少量、長期間用いて腫瘍血管内皮細胞を攻撃し、腫瘍血管新生を抑えることを目的とした治療法である。

補足 5) パクリタキセル

タキサン系に類する抗がん剤で、微小管に結合して安定化させ脱重合を阻害することで、がん細胞の分裂を阻害する。

補足 6) 腫瘍血管内皮細胞 (Tumor Endothelial Cell: TEC)

正常血管と比較し、腫瘍血管は血流の変化や血管透過性の亢進、基底膜の構造異常や周皮細胞の異常など、形態学的な違いを持つ。その構成細胞である TEC が正常血管内皮細胞 (Normal Endothelial Cells: NEC) と比較して、特異遺伝子の発現亢進など分子生物学的にも異なることが報告されている。

補足 7) 培養上清

細胞を液体培地で培養した後、遠心分離やフィルター処理などで細胞などを除いたあとに残る上澄みのこと。この中にサイトカインや RNA といった様々な物質が含まれている。

【参考図】

図 1

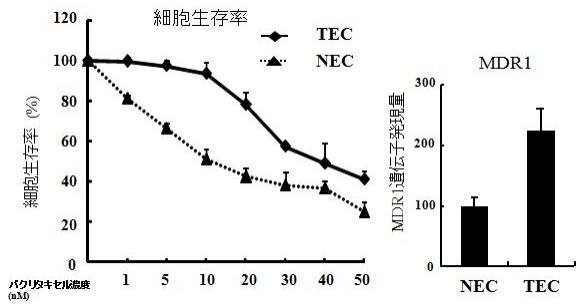


図 2

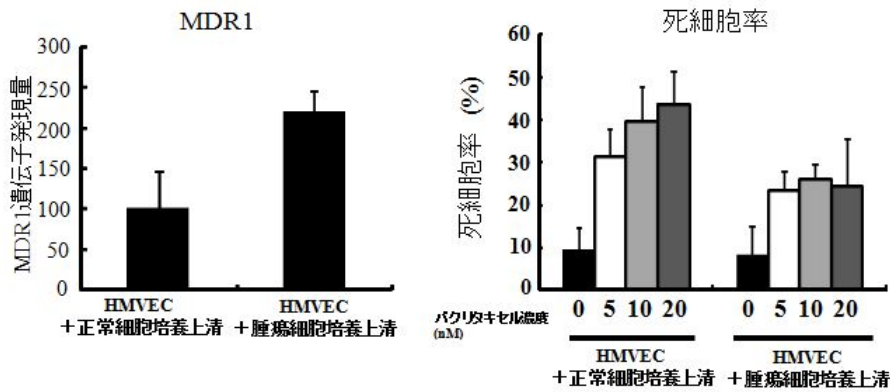


図 3

