



腫瘍血管から転移促進分子が分泌されていることを発見

研究成果のポイント

- ・ がん転移の新しいメカニズムを解明。
- ・ 腫瘍血管が分泌する糖タンパク Biglycan が、がん細胞の転移を促進することを発見。
- ・ 腫瘍血管内皮細胞では Biglycan のプロモーターが顕著に脱メチル化していることを発見。
- ・ Biglycan はがん転移に対する診断・治療薬の標的として期待。

研究成果の概要

転移はがんによる死亡の大きな原因で、転移の機序の解明は重要な課題です。がん細胞は血管を裏打ちする血管内皮細胞⁽¹⁾間を通り抜けて血管内へ侵入し、遠隔臓器に転移します。一方、腫瘍血管内皮細胞は様々な異常性を示すことが知られています。今回、研究グループは腫瘍血管内皮細胞が Biglycan⁽²⁾を分泌してがん細胞を血管内に誘導し、転移を促進するというがん転移の新しいメカニズムを発見しました。さらに、腫瘍血管の Biglycan プロモーターが脱メチル化⁽³⁾されていることを見出し、がん微小環境内では血管にもメチル化異常⁽³⁾がみられることを発見しました。Biglycan を標的とした新たな診断薬、治療薬の開発が期待されます。

本研究は、自然科学分野の専門雑誌「Scientific Reports」に公表されました。

論文発表の概要

研究論文名 : Tumour endothelial cells in high metastatic tumours promote metastasis via epigenetic dysregulation of biglycan (高転移性腫瘍における血管内皮細胞は Biglycan のエピゲノム異常を介して転移を促進している)

著者 : 間石奈湖^{1,2}, 大場雄介³, 秋山廣輔^{1,2}, 大賀則孝², 浜田淳一¹, 北本(永尾)宗子², Mohammad Towfik Alam^{1,2}, 山本和幸², 川本泰輔², 井上農夫男², 武富紹信³, 進藤正信², 樋田泰浩³, 樋田京子^{1,2} (1. 北海道大学遺伝子病制御研究所 2. 北海道大学大学院歯学研究科 3. 北海道大学大学院医学研究科)

公表雑誌 : Scientific Reports

公表日 : 日本時間 (現地時間) 2016 年 6 月 13 日 (月) 午後 6 時 (英国時間 2016 年 6 月 13 日 (月) 午前 10 時) (オンライン公開)

研究成果の概要

(背景)

がん組織において血管は、がん細胞に栄養や酸素を供給し、転移の通路になるなどがんの進展に関与しています。近年、がんの血管を裏打ちする腫瘍血管内皮細胞が、正常血管内皮細胞に比べ、様々な異常性を示すことが報告されています。さらに最近、研究グループは高転移性がんと低転移性がんでは、腫瘍血管内皮細胞の性質に違いがあることを見出しました。低転移性がんに比べ、高転移性がんの腫瘍血管内皮細胞は血管新生に関わる様々な遺伝子の発現が亢進しており、それらの中には細胞遊走に関わる分子もありました。そこで本研究では、腫瘍血管内皮細胞由来因子のがん転移への関与について検討しました。

(研究手法と研究成果)

マウス正常皮膚から正常血管内皮細胞を、マウス皮下移植腫瘍（低転移性がん、高転移性がん）からそれぞれ腫瘍血管内皮細胞を分離・培養しました。これらの細胞を用いて、がん細胞の血管内侵入の過程（血管内皮細胞への遊走、接着、血管内侵入）を検討したところ、がん細胞は高転移性腫瘍由来血管内皮細胞に対してより遊走、接着し、さらに血管内皮細胞間を通り抜けることがわかりました。低転移性がん細胞に僅か 2%の割合で血管内皮細胞を混合してマウスに皮下移植すると、他の内皮細胞との共移植ではがん細胞の血管内皮浸潤は殆ど検出されず、肺転移が起こらないのに対し、高転移性腫瘍由来血管内皮細胞との共移植では、転移が多く見られました。これらの現象には、高転移性腫瘍由来血管内皮細胞が分泌する糖タンパク Biglycan が重要な役割を果たすことを示しました。がん細胞は Biglycan のレセプターである TLR2, TLR4⁽⁴⁾ を発現しており、腫瘍血管内皮細胞が分泌する Biglycan はこれらのレセプターを介して NF- κ B⁽⁵⁾ 並びに ERK1/ERK2⁽⁶⁾ 経路を活性化することがわかりました。ヒト大腸がんや肝臓がんの血管では Biglycan の発現が高く、その中でも特に転移症例においては血中 Biglycan のレベルが高いことがわかりました。さらに、高転移性腫瘍内では血管内皮細胞の Biglycan のプロモーターが脱メチル化されていることを見出し、がん微小環境においては血管内皮細胞もまたエピゲノム異常を獲得しうることがわかりました。

以上により、がん血管を構成する腫瘍血管内皮細胞は、Biglycan を分泌してがん細胞を血管へと誘導し、がんの転移を促進することが明らかになりました。

(今後への期待)

今回、世界で初めて腫瘍血管内皮細胞が分泌する Biglycan が、がんの転移を促進するという新しい転移のメカニズムを明らかにしました。Biglycan は、がんの診断や治療の新たな標的となり得ると考えられます。

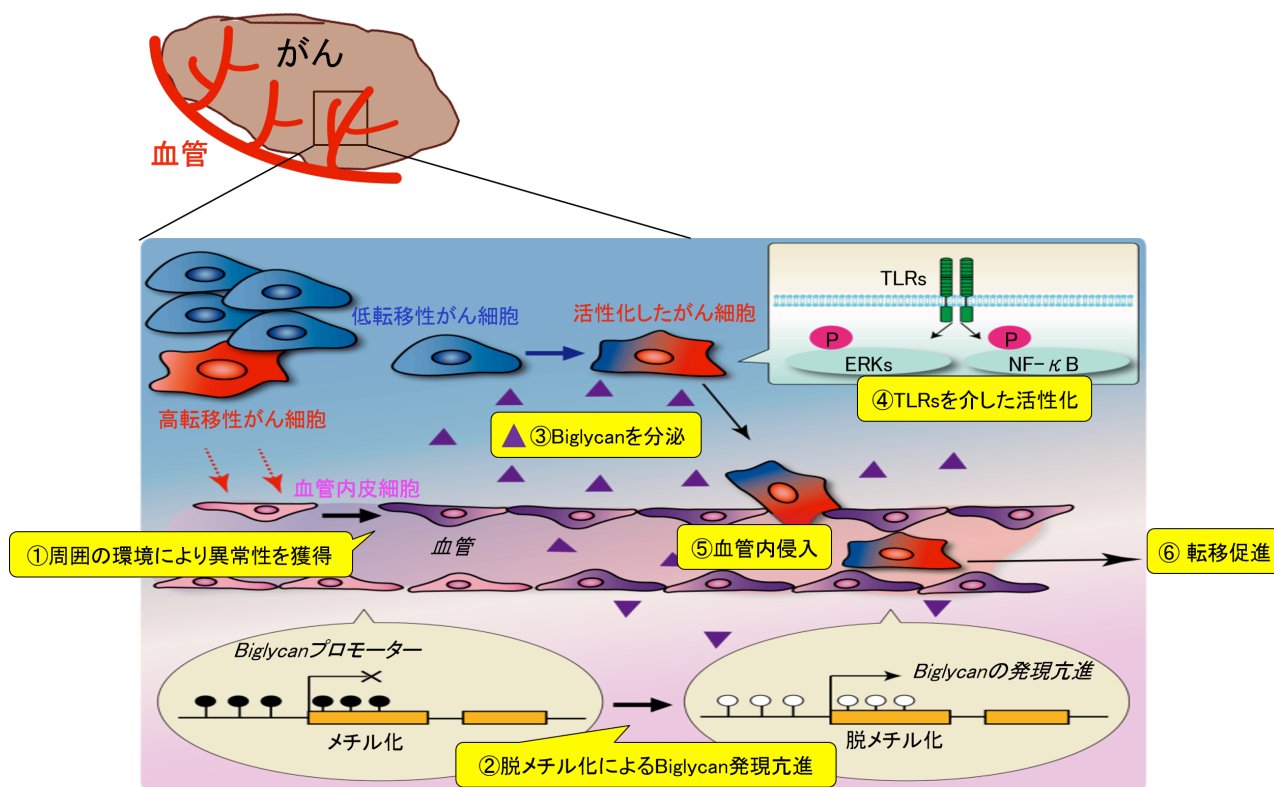
お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学遺伝子病制御研究所 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@igm.hokudai.ac.jp

ホームページ：<http://www.igm.hokudai.ac.jp/vascular-biology/>

【参考図】



【用語解説】

(1) 血管内皮細胞

血管の内腔を覆う扁平で薄い細胞。

(2) Biglycan

スモールロイシンリッチプロテオグリカン (SLRPs) の一つ。細胞外基質の構成成分の一つとして知られている。

(3) 脱メチル化, メチル化異常

DNA の配列変化を伴わない, 細胞分裂後も継承される遺伝子発現を制御・伝達するシステムをエピジェネティクスと呼び, DNA のメチル化やヒストン化学修飾などが含まれる。DNA がメチル化されると遺伝子発現がオン, 脱メチル化されるとオフになる。がんでは DNA メチル化異常を含むエピゲノム異常が起きていることが知られている。

(4) TLR2, TLR4

Toll-like receptor (TLR) ファミリーの一つ。免疫系細胞をはじめ様々な細胞で発現しており, 自然免疫, 炎症, がんなどに関係する。Biglycan のレセプターとして報告がある。

(5) NF- κ B

Nuclear factor-kappa B の略で, 転写因子として働くタンパク質複合体。炎症やがんで活性化しており, 細胞の生存や遊走に関与することが知られている。

(6) ERK1/ERK2

Extracellular signal-regulated kinase の略。ERK1 と ERK2 は MAPK/ERK 経路を介して活性化され, がんの増殖や生存などに関与する。多くのシグナル伝達に関わり重要な役割を果たす。