

腫瘍血管の酸化 LDL 受容体によるがんの転移促進を解明

～がん転移の抑制方法や予測マーカーの開発への貢献に期待～

ポイント

- ・ 転移性がんにおける酸化 LDL 蓄積を解明。
- ・ 腫瘍血管に発現する酸化 LDL 受容体が好中球の遊走を促進することを証明。
- ・ がん転移の抑制方法の開発や診断マーカーの開発に期待。

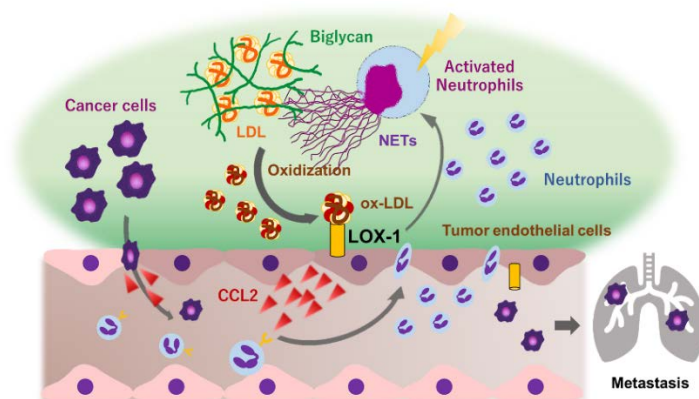
概要

北海道大学大学院歯学研究院の樋田京子教授、間石奈湖助教、同大学大学院歯学院博士課程（研究当時）の積田卓也氏、北海道大学病院の樋田泰浩准教授らの研究グループは、腫瘍血管内皮細胞*¹における酸化 LDL*²/LOX-1*³経路が、がん組織中へ好中球を誘引して転移促進的ながん微小環境を形成している可能性を示しました。

がん転移の予防・制御は治療上重要な課題です。がんの転移には血管や免疫細胞などで構成されるがん微小環境が大きく影響しています。

研究グループは高転移性がん組織内には酸化 LDL が多く蓄積していることを見出しました。更にそうしたがんにおいては酸化 LDL の受容体である LOX-1 が血管内皮細胞に高発現しており、酸化 LDL/LOX-1 経路を介して好中球のがんへの浸潤促進、転移促進性の微小環境形成に寄与している可能性が示されました。マウスの腫瘍モデルにおいて、腫瘍血管内皮細胞の LOX-1 阻害によりがん転移の抑制傾向が認められたことから、LOX-1 阻害は新たながん治療の標的となることが期待されます。循環器疾患においては酸化 LDL と血管病態の関連が知られていますが、本研究によりがんの血管病態にも関与することがわかりました。酸化 LDL が国民の死因 1 位であるがん、2 位の循環器疾患の両者においてその病態進行に重要であることがわかりました。

なお、本研究成果は、2022 年 5 月 24 日（火）公開の *International Journal of Cancer* 誌にオンライン掲載されました。



本研究の概念図

【背景】

がんの転移にはがん細胞のみならず免疫細胞や血管内皮細胞などの間質細胞の相互作用により形成されるがん微小環境が重要な役割を担っており、そうしたがん微小環境における腫瘍血管内皮細胞の役割を解明することが求められています。腫瘍血管はがんの種類や悪性度により多様な特徴を有していることが近年明らかとなりつつあります。

研究グループはこれまで高転移性の腫瘍血管内皮細胞で顕著に発現亢進が認められていた糖タンパク質 Biglycan^{*4} のがん転移促進作用を報告してきました。Biglycan は低密度リポタンパク質 (LDL) 粒子との強い結合能を有し、血管への LDL 沈着を起点とする動脈硬化巣形成で重要な役割を担っていることが知られていましたが、Biglycan を豊富に含む高転移性腫瘍組織における LDL 沈着やがん転移促進への関連の有無は不明でした。

そこで研究グループは低転移性のがん細胞と高転移性のがん細胞の移植モデルを用いて、転移促進性のがん微小環境形成における腫瘍組織への LDL 蓄積の重要性を検証しました。

【研究手法】

同一起源で転移能の異なる 2 種類のヒトメラノーマ細胞をヌードマウスに皮下移植し、転移能の異なる腫瘍モデルマウスを作製し、腫瘍組織標本を用いた免疫染色により LDL/酸化 LDL の沈着や酸化 LDL の受容体分子、好中球などの酸化 LDL 形成に関わる免疫細胞の局在や分布量を評価しました。また、血管内皮細胞における LOX-1 の強制発現/発現抑制により血管内皮細胞における遺伝子発現変化を解析し、がんの悪性化に関与することが知られている好中球やがん細胞の遊走能に対する影響を評価しました。さらに、LOX-1 発現抑制型高転移性腫瘍血管内皮細胞とがん細胞との共移植実験あるいは shLOX-1 発現ベクターの腫瘍内投与による腫瘍間質での LOX-1 発現抑制実験を行い、生体内での LOX-1 阻害ががんの転移を抑制するか否かを検証しました。

【研究成果】

高転移腫瘍組織への好中球浸潤と LDL/酸化 LDL の増加が認められました (図 1)。高転移性腫瘍血管において酸化 LDL 受容体 LOX-1 が高発現していました (図 2)。また、高転移性腫瘍組織中での顕著な好中球浸潤が観察され、血管内皮細胞における LOX-1 の過剰発現は好中球の遊走を促進しました (図 3)。逆に LOX-1 の発現を抑制した腫瘍血管内皮細胞とがん細胞との共移植では肺転移が抑制されました (図 4)。

以上の結果から腫瘍血管における LOX-1/酸化 LDL 経路の活性化が好中球遊走促進をはじめ、転移促進性のがん微小環境形成に関与していることが示唆されました。

【今後への期待】

酸化 LDL/LOX-1 経路は心血管イベントの重要なリスク因子であることが知られています。このことから、LOX-1 阻害は新たながん治療の標的となることが期待されるのみならず、がん治療と同時に循環器疾患リスクを軽減させうる有望な治療戦略となる可能性があります。今後の詳細な解析と臨床検体を用いたトランスレーショナル研究^{*5}の推進が期待されます。

論文情報

論文名 The oxidized-LDL/LOX-1 axis in tumor endothelial cells enhances metastasis by recruiting neutrophils and cancer cells (腫瘍血管内皮細胞における酸化 LDL/LOX-1 経路は好中球とがん細胞の遊走を促進しがんの転移を誘導する)

著者名 積田卓也^{1,2}, 間石奈湖¹, Dorcas A. Annan^{1,3,4}, Mohammad Alam Towfik¹, 松田 彩¹, 小野寺康仁⁵, Jin-Min Nam⁵, 樋田泰浩⁶, 樋田京子¹ (¹北海道大学大学院歯学研究院, ²日本学術振興会特別研究員, Accra College of Medicine³, University of Ghana⁴, 北海道大学大学院医学研究院・国際連携研究教育局(GI-CoRE)⁵, 北海道大学病院⁶)

雑誌名 International Journal of Cancer (腫瘍学の専門誌)

D O I 10.1002/ijc.34134.

公表日 2022年5月24日(火) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院歯学研究院 教授 樋田京子 (ひだきょうこ)

T E L 011-706-4236 F A X 011-706-4239 メール khida@den.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.den.hokudai.ac.jp/vascular-biol-pathol/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

【参考図】

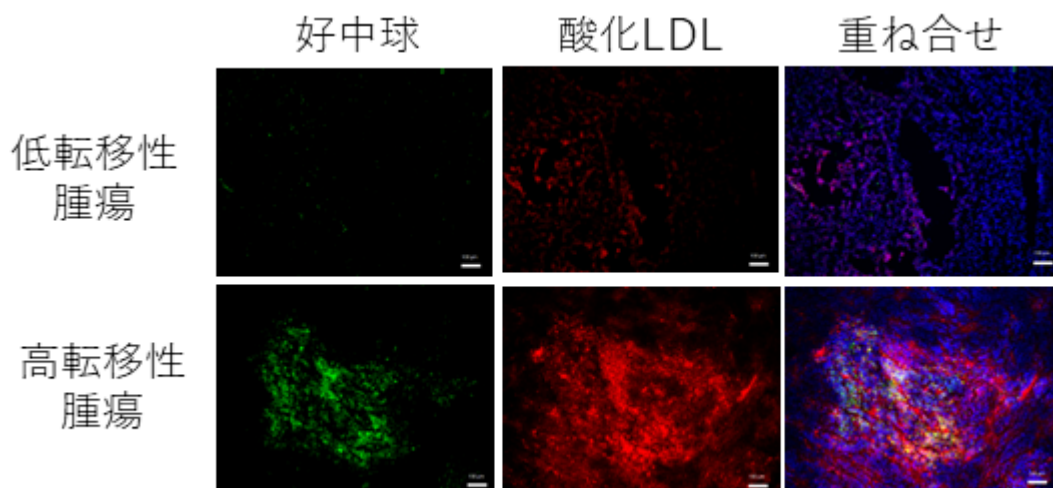


図 1. 腫瘍組織における酸化 LDL と好中球の分布。高転移性腫瘍で酸化 LDL 蓄積と好中球の浸潤が認められる。

腫瘍血管内皮細胞におけるLOX-1の遺伝子発現量

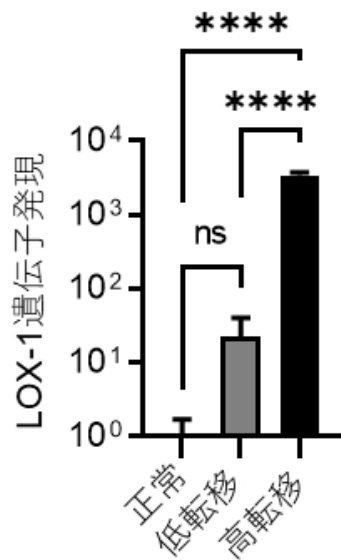


図 2. 腫瘍血管内皮細胞における LOX-1 の遺伝子発現。高転移性腫瘍血管内皮細胞で LOX-1 の発現が顕著に亢進している。

遊走好中球の数

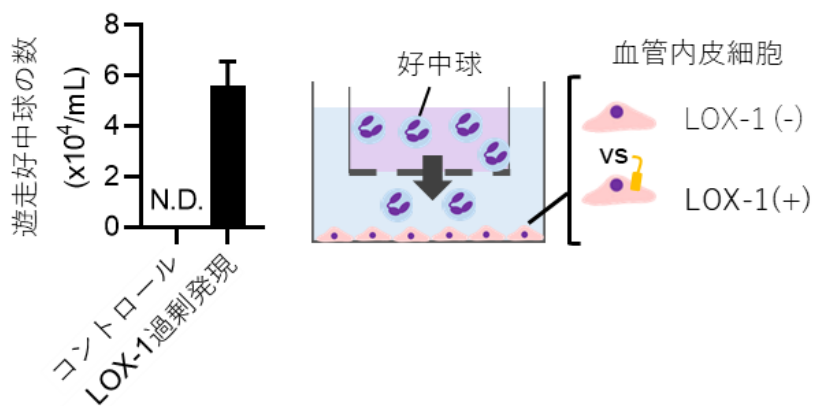


図 3. LOX-1 発現血管内皮細胞に対する好中球の遊走。

肺転移の評価

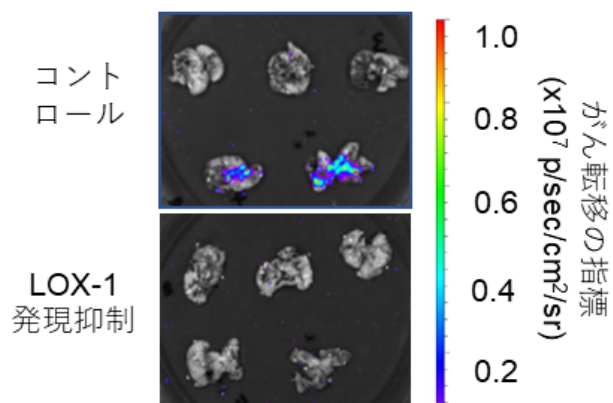


図 4. LOX-1 発現抑制型の高転移性腫瘍血管内皮細胞をがん細胞と共移植すると肺転移が抑制された。

【用語解説】

- * 1 腫瘍血管内皮細胞 … 腫瘍組織内に誘導された血管（腫瘍血管）の内腔を覆う1層の扁平な細胞
- * 2 酸化LDL … 低密度リポタンパク質（LDL）が酸化されたもの。動脈硬化をはじめとする循環器病のリスク因子として知られる。
- * 3 LOX-1 … 酸化LDLの受容体の1種。循環器病をはじめ、がんを含む様々な病態との関係性が報告されている。
- * 4 Biglycan … 糖タンパク質の1種。腫瘍血管内皮細胞をはじめ炎症性繊維芽細胞などからも分泌される。LDLとの強い結合能力を有し、動脈硬化形成の起点となることが報告されている。
- * 5 トランスレーショナル研究…橋渡し研究ともいう。医学や生物学における基礎研究の成果を医薬品の開発など実用化につなげることを目的とする医学研究の一領域。