

No.	23-2014	
Project Title	臓器特異的血管内皮による白血病病態のフィードフォワード型制御機構の解明	
Principal Investigator	Koichi Hattori (Juntendo University School of Medicine ・特任先任准教授)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Satoshi Takahashi (The Institute of Medical Science, The University of Tokyo ・Professor)
	Project Member (s)	高橋聡 (臨床精密研究基盤 社会連携研究部門 ・特任教授)
	Project Member (s)	Heissig Beate (順天堂大学 大学院医科学研究所 ・特任准教授)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書 (年次終了・研究完了)【国内】

共同研究報告 (研究完了)

本研究の目的と背景：

血管内皮由来のアンジオクリン因子の発現パターンには、一定の臓器特異性と、内皮活性との連関が認められることから、各種臓器の恒常性を維持する臓器特異的血管内皮細胞の存在が示唆された(Rafii S. et al. *Nature* 529:316-325, 2016)。本研究の第一の目的は、前年度までの基盤研究での成果を基礎とした腫瘍増殖、あるいはストレス応答中の臓器特異的血管内皮の性状と機能の解明であり、第二は、臓器特異的血管内皮と他系統細胞との間のアンジオクリンシグナルを通じた相互作用を含めたフィードフォワード型の白血病病態制御機構の解明である。つまり、通常、正常血管内皮から産生されるアンジオクリン因子の一部が、白血病細胞からも供給され、これが、骨髄内の異常血管形成に関与していること、そして、異常血管と正常血管の両方から供給されるアンジオクリン因子により、さらに白血病細胞が増殖するとの仮説の検証である。また、これらの研究成果を基礎とした血液腫瘍性疾患や悪性黒色腫、固形癌、及びこれらの重症化と共に起こる関連疾患の病態解明に基づく、新しい発症予測や診断、分子療法開発の基盤形成までを、その目的の範疇とする。

今年度までの研究実績とその成果：

研究代表者らは、本研究の第一の目的である白血病やリンパ腫、多発性骨髄腫といった造血器腫瘍に加え、悪性黒色腫や各種固形癌の腫瘍増殖、さらにはストレス応答下にある臓器特異的血管内皮の性状変化と機能解明を進めた。解析の過程では、血管内皮が産生する蛋白分解酵素を含むアンジオクリン因子や、内皮特異的マイクロ RNA の発現や活性を同定し、これらの分子が異常血管新生、腫瘍の浸潤・転移、前癌ニッチの変容、マクロファージの腫瘍内浸潤に深く関与することを明らかにした。また、がん抑制遺伝子や転写因子 p53 の発現誘導、受容体とシグナル連関、プロテオリティックニッチの形成機構を体系的に解明し、成果は複数の論文として報告された。

さらに、第二の目的として掲げた臓器特異的血管内皮と他系統細胞との相互作用解明においても、疾患モデル生物や臨床検体、細胞株を用いた研究を通じ、血管内皮と腫瘍・造血系細胞の間に成立するフィードフォワード型病態制御機構を実証した。これにより、腫瘍微小環境における血管内皮の役割が、腫瘍進展や炎症性疾患の重症化に直結することを示し、成果は順次論文化された。また、アンジオクリン因子を炎症性疾患やサイトカインストーム症候群の重症化バイオマーカーとする早期診断や、酵素活性阻害剤・核酸医薬を応用した分子標的療法の可能性も提示され、本研究の主題である臓器特異的血管内皮の機能解明は多角的かつ統合的に推進された。代表者らは、腫瘍細胞自体からも一部のアンジオクリン因子が供給され、これが腫瘍増殖に伴う異常血管新生を助長することを見出し、正常血管と異常血管の双方から供給されるアンジオクリン因子が腫瘍増殖を加速させるとの仮説についても、有用なデータを取得した。これによりアンジオクリンシステムの全容解明と腫瘍性疾患の診断・治療基盤の構築が着実に進展したと判断される。特に潰瘍性大腸炎由来の発癌モデルを用いた研究では、大腸血管内皮特異的なマイクロ RNA、すなわち発癌性 miR-221 と腫瘍抑制性 miR-126 の発現バランスが、マトリックスメタロプロテアーゼ-7 (MMP-7)、MMP-9 の活性を制御し、ヘパリン結合性上皮成長因子 (HB-EGF) とその受容体 EGFR シグナルを介して腫瘍形成と増殖を制御することを解明した。

さらに、アンジオクリン因子の一つである IL-10 とその受容体 α の高発現を示す唾液腺癌 (SGC) を含む頭頸部扁平上皮癌患者では全生存期間が延長することを明らかにし、SGC 細胞株の解析では、IL-10 が MMP や ADAM によって分泌制御される TNF- α や Fas-ligand シグナルを介し、アポトーシス促進と増殖抑制に関与する可能性を示した。加えて、SGC においてヨウ化カリウム (KI) が SLC5A5 発現を介して細胞内に取り込まれ、活性酸素種 (ROS) の上昇とカスパーゼ依存性アポトーシスを誘導し、細胞増殖を抑制することも報告されており、抗腫瘍効果を持つ新規治療的選択肢となる可能性が示された。これらの成果は、いずれも腫瘍性疾患における臓器特異的血管内皮由来アンジオクリン因子の産生異常とアンジオクリンシステム破綻、ならびに癌増殖に適合的なプロテオリティックニッチ形成の実態を明らかにし、分子標的治療の新しい方向性を提示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義：

本研究の学術的意義は、従来は単なる輸送路と考えられてきた血管が、実際には臓器特異的な「アンジオクリンシステム」を形成し、その破綻が腫瘍進展に寄与することを明らかにした点にある。血管内皮由来のアンジオクリン因子やマイクロ RNA がオートクリン・パラクリン経路で作用し、腫瘍細胞と内皮との間にフィードフォワード型の病態制御回路を構築することを示したことは新しい知見である。特に、miR-221 と miR-126 のバランスが MMP 活性や HB-EGF/EGFR シグナルを制御し、異常血管新生や腫瘍形成を規定することを解明した。また IL-10 とその受容体が頭頸部扁平上皮癌患者の予後改善に関与し、Fas-ligand 経路を介したアポトーシス促進作用を持つ可能性を提示したことは、アンジオクリン因子の二面的役割を明らかにした点で重要である。

社会的意義としては、第一に、アンジオクリン因子を新たなバイオマーカーとして活用することで、白血病や固形癌の早期診断や重症化予測に寄与する点が挙げられる。さらに、炎症性疾患やサイトカインストーム症候群にも応用可能性があり、幅広い臨床領域に資する。第二に、血管内皮特異的に発現する分子群や異常なシグナルを標的とすることで、従来の腫瘍細胞そのものを狙う治療とは異なる新しい分子標的治療の基盤を提供した。酵素阻害剤や核酸医薬の応用は個別化医療の進展にも直結する。以上より、本研究は血液腫瘍を含む癌病態の新たな理解を与え、診断・治療戦略の刷新に大きく貢献するものである。