

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2015.2) 15,1:51-52.

平成24・25年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題 2) 癌微小環境における腫瘍血管, リンパ管の調節

齊藤 幸裕

2) 癌微小環境における腫瘍血管, リンパ管の調節

研究代表者 齊藤 幸裕

【背景と目的】

癌の早期発見や手術成績の向上により局所治療に関する成績は向上してきたが、癌の治療成績全体を向上させるには血行性転移やリンパ節転移に関する新たなブレークスルーが必須であることが明らかとなってきた。Folkman らが癌に対する血管新生抑制療法を提唱して以来いくつかの分子が報告された¹⁾。臨床応用されている bevacizumab の治療成績の報告では無病生存期間を延長し患者 QOL を改善するものの5年生存率には寄与しないことが明らかとなり、単独での血管新生抑制療法の限界も見えてきている。そこで我々は癌の増殖、転移には血管新生のみならず、リンパ管新生も関与するため、これら両者を同時に制御することが予後向上のための治療標的となるのではないかと考えた。そこで本研究の目的は以下の3点とした。1, 血管、リンパ管新生を同時に抑制しうる遺伝子を同定する。2, 候補遺伝子の作用機序を明らかにする。3, 動物モデルで治療効果を評価する。

【方法と結果】

マウス肺癌 LL/2 細胞の cDNA ライブラリーを High Throughput Functional Screening して、増殖抑制候補遺伝子 Y box protein 3 (Ybx3) を特定した。Ybx3 は血管、

リンパ管内皮細胞両方の増殖能を抑制した。Ybx3は転写因子に拮抗してCT richな遺伝子配列に結合し、その部位の転写を抑制することが知られている。このことから増殖抑制の作用機序として、既報のHREの転写抑制に加えて、CT richな配列であるSREとNFκBにも結合し抑制することを確認した。これにより図1に示すように、腫瘍からの血管、リンパ管新生因子の分泌を抑制するとともに、血管、リンパ管内皮細胞内のシグナル伝達を阻害することが確認できた。生体でのYbx3の作用を確認するために、マウス背部皮下にLL/2細胞を移植した担癌マウスモデルにYbx3を遺伝子導入すると、腫瘍周辺の血流低下と腫瘍増殖抑制、血行性、リンパ行性転移減少を認め、組織染色から血管、リンパ管新生が抑制されていた(図2)。

癌の多様性からそのような特性を持った癌細胞が発生することが考えられる。これまでの検討からYbx3は癌細胞においてもNFκBやSRE、p53、Rbなどの分子を調節することがわかっており、癌の多様性、分化とYbx3の役割を解明していく予定である。本研究の一部は以下の論文に掲載された。1) Saito Y, et al. *Oncogene* (2008) 27, 1821-1833. 2) Matsumoto G, Saito Y, et al. *Clin Exp Metastasis*. 2010 Oct;27(7):539-47. 3) Saito Y, et al. *Antioxidants & Redox Signaling*; 15, 2109-2120, 2011.

【文献】

- 1) Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971 Nov 18;285(21):1182-6.

【考察とこれからの計画】

Ybx3は血管、リンパ管新生を同時に抑制する新規の制御遺伝子であり、癌治療の次世代の治療戦略となりうることが示唆された。癌微小環境を標的とした場合、癌への流入路である動脈の制御は癌そのものの増殖を抑えることを目的としているが、全体像をとらえた場合には静脈やリンパ管といった出口に対する制御が転移を抑制することにつながると考える。したがって今後の抗血管新生療法は動脈、静脈、リンパ管を総合的に調節する治療法の開発が必須と思われる。また癌微小環境を誘導し構築する因子が何でどこから来るのかを検討する必要がある。一つの考えとしては

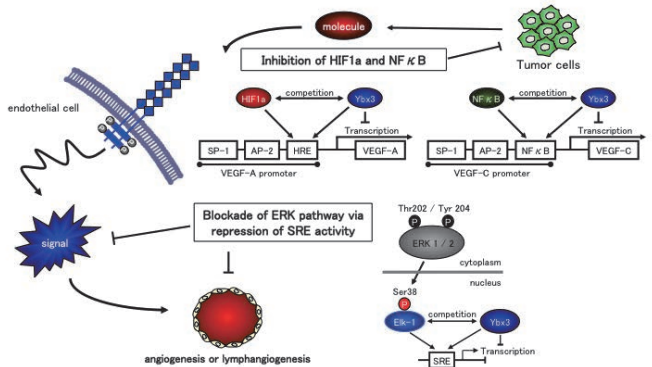


図1 Ybx3の作用機序

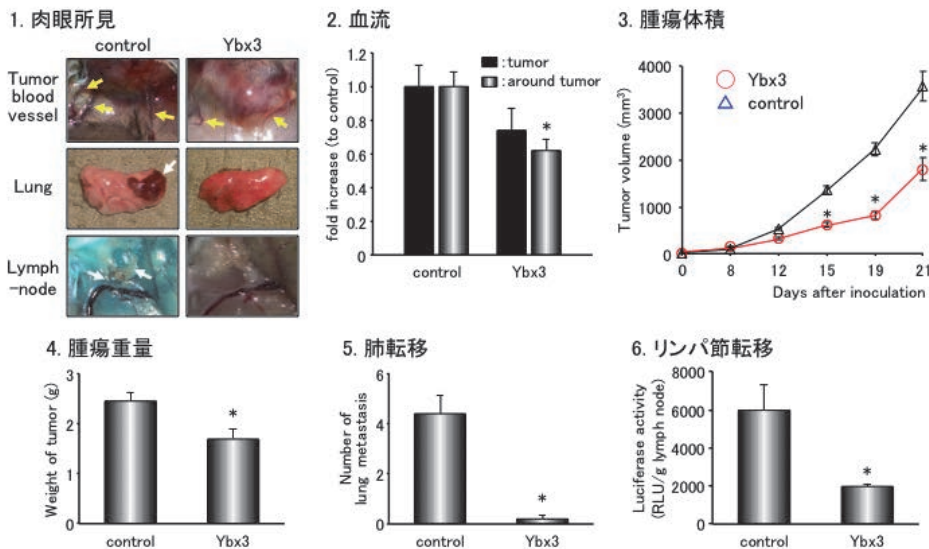


図2 Ybx3導入による癌増殖、転移抑制効果