

【目的】 血管は全身に分布し、組織に酸素や栄養分を供給することで生体の恒常性を維持するために中心的な役割を果たしている。近年、がんや心不全などの病的状態において血管を構成する血管内皮細胞が可塑的に変化し、間葉系細胞へと移行することがあきらかになりつつある。この内皮間葉移行 (Endothelial Mesenchymal Transition: EndMT) は、胎生期の心臓の弁形成において見出された生理的現象であるのみならず、がん・心不全に加えて、糖尿病・動脈硬化など様々な疾患の治療の新規標的として注目を集めている。我々はこれまで transforming growth factor (TGF)- β シグナルが内皮間葉移行を誘導することを報告してきたが、内皮間葉移行を制御する詳細な分子機構についてはいまだ不明な部分が多く、関連疾患の診断や治療を困難なものにしている。そこで本研究においては、内皮間葉移行の詳細な分子機構をゲノムレベルで理解することにより、がん・心不全・糖尿病などの内皮間葉移行により悪性化する疾患の新規診断・治療法を開発することを目的とする。

【方法】 マウスならびにヒトの培養血管内皮細胞を用いて、TGF- β による内皮間葉移行の誘導に対する線維芽細胞増殖因子 (FGF-2) や骨形成因子 (BMP-9) の作用を、 α SMA などの間葉系マーカーの発現を定量的 RT-PCR、Western blotting、細胞免疫染色などの手法により検討した。また、内皮間葉移行を制御する BMP-9 シグナルの腫瘍形成に対する作用を検討するために、BMP-9 受容体である ALK1 の細胞外領域に抗体の Fc 領域を結合したキメラ受容体 (ALK1-Fc) ならびに ALK1-Fc にさらに血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 受容体の細胞外領域を加えた ALK1FLT1-Fc を作製して、BxPC3 ヒト膵臓がん細胞において発現させたものを免疫不全マウスへ移植した

【結果】 マウス血管内皮細胞を用いた解析により、腫瘍血管内皮細胞において発現が高い FGF-2 存在下では TGF- β による内皮間葉移行の誘導は抑制され、FGF シグナルの下流因子である MEK の阻害剤により FGF-2 シグナルを阻害すると内皮間葉移行が亢進することが示された。また、ヒト血管内皮細胞に対して様々な腫瘍組織において発現が高い BMP-9 を加えたところ、複数の間葉系マーカーの発現が上昇すること、そして BMP-9 シグナルを阻害すると血管内皮細胞における TGF- β 受容体の発現が低下することにより、内皮間葉移行の誘導は抑制されることが示された。以上の結果から、がん微小環境におけるさまざまな因子がバランスをとって血管内皮細胞の性質を決定していることが示唆された。さらに、BMP-9 シグナルと VEGF シグナルを同時に抑制する Fc キメラ受容体を発現させた BxPC3 膵臓がん細胞を免疫不全マウスの皮下に移植すると、腫瘍形成が低下することが示された。以上の結果から、内皮間葉移行を標的とした新たながんの治療方法の開発が期待されるという点で本研究成果のインパクトは大きい。

様々な病態の進行における内皮間葉移行の関与

