

**【目的】** アドレノメデュリン (AM) は、血管をはじめ全身で広く産生され、多彩な作用を有する生理活性ペプチドである。我々は AM ノックアウトマウス ( $AM^{-/-}$ ) と、AM 受容体活性調節タンパクである *RAMP2* のノックアウトマウス ( $RAMP2^{-/-}$ ) が、共に血管の発生異常により胎生致死となることから、AM-RAMP2 系が、血管新生にも必須であることを報告してきた。一方、AM は、様々な癌においても産生される。本研究では、腫瘍の増殖と転移における AM-RAMP2 系の意義の検討を行った。

**【方法】**  $RAMP2^{-/-}$  は胎生致死のため、成体での解析が不可能である。そこで本研究では、誘導型の血管内皮細胞特異的 *RAMP2* ノックアウトマウス (DI-E- $RAMP2^{-/-}$ ) を樹立し、成体になってから血管の *RAMP2* 遺伝子欠損を誘導し、検討を行った。

**【結果】** DI-E- $RAMP2^{-/-}$  を用いて、B16F10 メラノーマ細胞の皮下移植実験を行うと、コントロールマウスに比較して、腫瘍内血管新生は減弱し、腫瘍増殖は抑制された。その一方で、B16BL6 メラノーマ細胞を用いて、原発巣から遠隔臓器への転移モデルの検討を行ったところ、DI-E- $RAMP2^{-/-}$  では肺への転移率が亢進するという、一見すると相反する結果となった。DI-E- $RAMP2^{-/-}$  において腫瘍転移が亢進するメカニズムを解明するため、*RAMP2* 欠損誘導後に転移予定先臓器である肺に生じる変化を時系列的に観察した。その結果、腫瘍の転移前の早期の段階で、血管壁への炎症細胞の接着や浸潤、炎症性サイトカインの発現亢進が認められた。炎症は *RAMP2* 欠損誘導後も持続し、腫瘍の転移がはじまる直前の段階では、腫瘍細胞を転移巣へ誘導するとされる S100A8/A9 や SAA3 の発現亢進が確認された。次に、原発巣の腫瘍内血管について検討を進めた。DI-E- $RAMP2^{-/-}$  では、腫瘍内血管の CD31 (血管内皮細胞マーカー) 陽性細胞が減少し、対照的に  $\alpha$ SMA (間葉系細胞マーカー) 陽性細胞が増加しており、内皮間葉系転換 (EndMT) が生じていることが推測された。一方、血管内皮細胞特異的に *RAMP2* を過剰発現させたトランスジェニックマウス (E- $RAMP2$  Tg) を樹立した。B16BL6 メラノーマ細胞を移植し、自然肺転移を観察したところ、E- $RAMP2$  Tg では、腫瘍の転移が抑制され、生存率の改善を認めた。以上の結果から、血管内皮細胞の *RAMP2* 欠損により、1. 転移予定先臓器の血管における慢性炎症が、癌細胞の転移前土壌となり、癌の遠隔臓器への転移を促進させること、2. 原発巣の血管では、EndMT による血管構造の不安定化が生じ、これにより腫瘍細胞の血管内浸潤が亢進すること、3. 逆に、血管内皮細胞の *RAMP2* を過剰発現させることにより、転移が抑制されること、が明らかとなった。AM-RAMP2 系による血管恒常性維持機構に着目することで、癌転移を抑制する新しい治療法への展開が期待される。

AM-RAMP2 系の腫瘍増殖、転移における病態生理学的意義

