

# プレス通知資料（研究成果）



国立大学法人  
東京医科歯科大学  
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY



国立研究開発法人  
日本医療研究開発機構

報道関係各位

2019年7月3日

国立大学法人 東京医科歯科大学

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

「がんを進展させるがん関連線維芽細胞の血管内皮細胞からの形成を抑制するしくみを解明」  
— がん微小環境ネットワークシグナルを標的とした新規治療法の開発に期待 —

## 【ポイント】

- がんの進展を促進するがん関連線維芽細胞(CAF)\*<sup>1</sup>の形成を制御するメカニズムを明らかにしました。
- トランスフォーミング増殖因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )\*<sup>2</sup>により腫瘍血管内皮細胞\*<sup>3</sup>からCAFが形成されるのを線維芽細胞増殖因子2 (FGF2)\*<sup>4</sup>が阻害することで、腫瘍形成が抑制されました。
- がん微小環境構成因子である腫瘍血管内皮細胞由来のCAFを標的とした新規治療法開発への応用が期待できます。

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 硬組織病態生化学分野の渡部 徹郎教授と吉松 康裕講師（現 新潟大学）の研究グループは、東京大学大学院医学系研究科 分子病理学分野の宮園 浩平教授と赤津裕一氏（現 日本化薬株式会社）、北海道大学 大学院歯学研究院 口腔病態学分野の樋田 京子教授、東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞遺伝学分野の稲澤 譲治教授と村松 智輝助教の共同研究で、TGF- $\beta$ により腫瘍血管内皮細胞から形成されるがん関連線維芽細胞(CAF)が腫瘍形成を促進する作用を、FGF2が抑制することをつきとめました。この研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)次世代がん医療創生研究事業(P-CREATE)「口腔がんの悪性化機構の解明とそのメカニズムに基づく新規治療標的探索研究」(研究開発代表者:渡部徹郎)、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)の戦略的創造研究推進事業(さきがけ)「生体における動的恒常性維持・変容機構の解明と制御」(研究代表者:渡部徹郎)、文部科学省科学研究費補助金、上原記念生命科学財団等の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Molecular Oncology* に、2019年6月19日(米国東部時間)にオンライン版で発表されました。

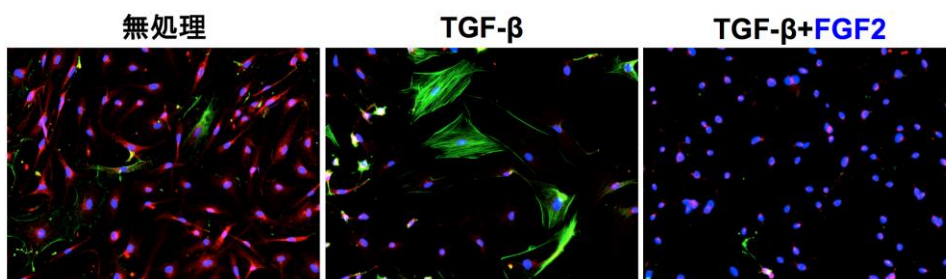
## 【研究の背景】

腫瘍組織には、がん細胞のみならず腫瘍血管やがん関連線維芽細胞(CAF)など様々な種類の細胞が存在

し、がん微小環境が構成されています。CAF にはがんを悪性化させる筋線維芽細胞\*<sup>5</sup>(悪玉 CAF)と非筋線維芽細胞に分類され、後者はがん進展を抑制する活性化線維芽細胞(善玉 CAF)が存在することがわかっています(概念図)。研究者グループはこれまで、トランスフォーミング増殖因子β(TGF-β)が血管内皮細胞から CAF の形成を誘導することを報告してきましたが、どのような CAF(悪玉か善玉)が形成されるかについてはよくわかっていませんでした。また近年の報告から、線維芽細胞増殖因子 2 (FGF2)が TGF-β によって誘導される内皮細胞から CAF への分化転換を調節することがわかっていますが、これら 2 つの因子によるシグナルがどのように相互作用しているかについては未解明な部分が多く残されていました。

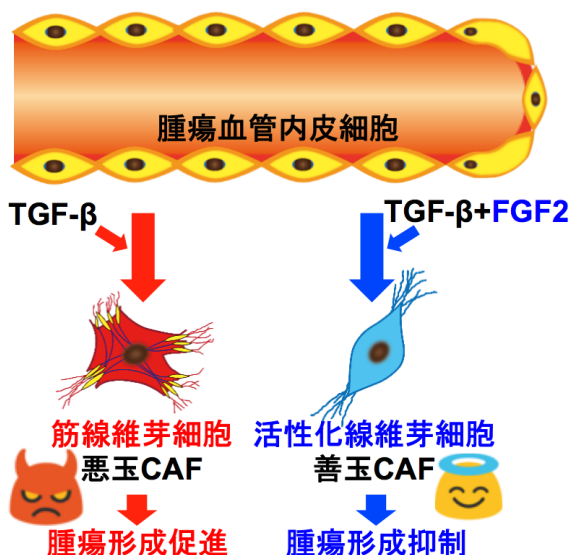
### 【研究成果の概要】

研究者グループは腫瘍血管内皮細胞(TEC)を用いて TGF-βにより CAF へと分化転換する過程における FGF2 の役割について解析を行いました。その結果、TEC は TGF-β存在下で培養すると内皮細胞の性質を失い、その一部は筋線維芽細胞へと分化転換しますが、FGF2 を添加すると TGF-βによる筋線維芽細胞の形成は抑制されました(図1)。



赤:内皮細胞マーカー(Tie2)、緑:筋線維芽細胞マーカー(α-SMA)、青:核

FGF2 の作用により、TEC から TGF-βにより形成される CAF は悪玉 CAF の特徴である収縮性の性質を持つ細胞から、善玉 CAF の特徴である運動性と増殖性が高いものに変化することが明らかになりました。さらに、こうした培養細胞を用いた結果を個体レベルで検証するために、TGF-β存在下で培養した TEC または TGF-βと FGF2 存在下で培養した TEC を悪性黒色腫(メラノーマ)細胞と混合して免疫不全マウスの皮下に移植して腫瘍形成に与える効果を検討しました。その結果、TGF-βにより TEC から形成された悪玉 CAF の腫瘍形成作用は、FGF2 の添加により抑制されることが示されました(図2)。



概念図: TGF-β により腫瘍血管内皮細胞から形成される筋線維芽細胞は悪玉 CAF (がん関連線維芽細胞) としてがん細胞に働きかけ腫瘍形成を促進する。一方 TGF-β と FGF2 により形成される善玉 CAF には腫瘍形成を抑制する作用があることを見出した。

図 1 : 腫瘍血管内皮細胞における Tie2 (赤色) の発現 (左) は TGF-β により消失し、一部の細胞は筋線維芽細胞(α-SMA:緑色)へと分化転換する(中)。FGF2 を添加することでα-SMA 陽性の細胞の形成は完全に抑制された(右)。

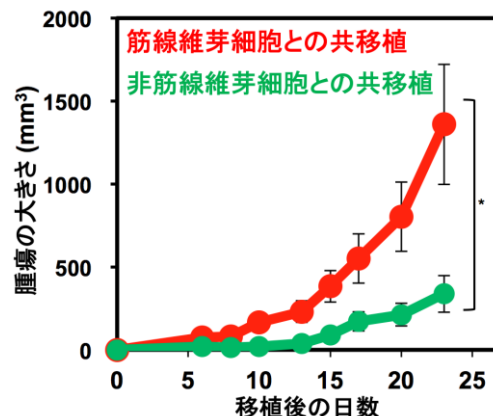
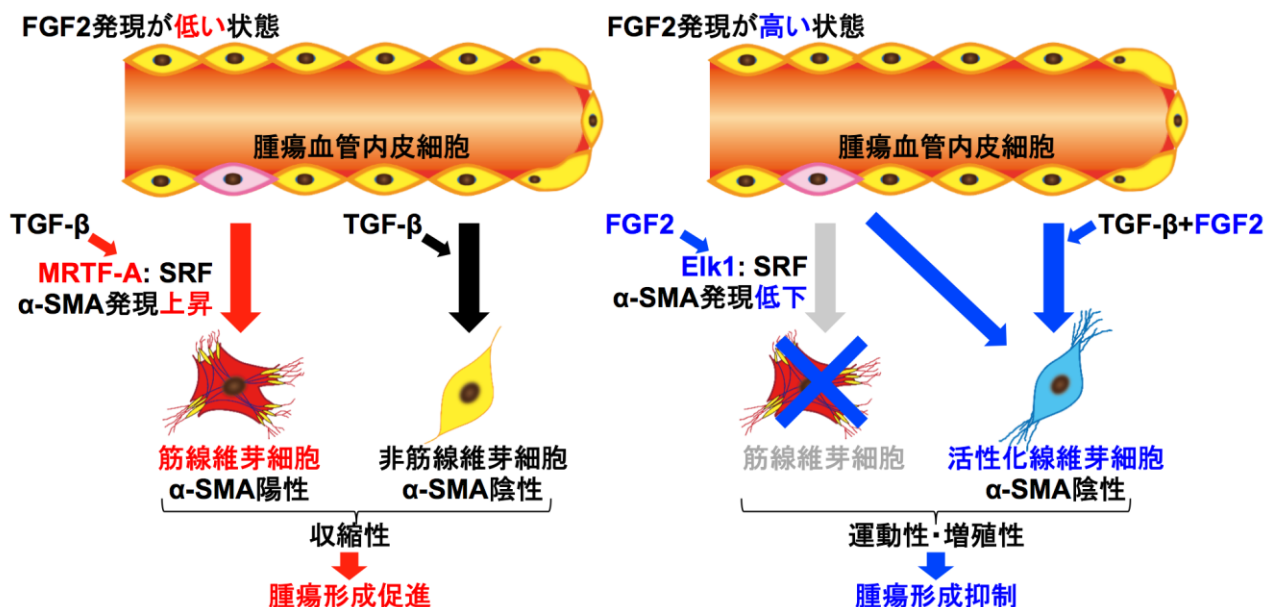


図 2 : 悪性黒色腫細胞を TEC 由来の筋線維芽細胞または非筋線維芽細胞と共移植した結果、筋線維芽細胞の方が腫瘍形成能が高いことが示された。

こうした FGF2 の作用のメカニズムをさらに検討するために、研究者グループは TGF- $\beta$  と FGF2 存在下で培養した TEC の遺伝子発現を解析し、悪玉 CAF に特徴的な様々なマーカーの TGF- $\beta$  による発現上昇が FGF2 により低下し、善玉 CAF に発現している様々な成長因子の発現が FGF2 により上昇することが示されました。TGF- $\beta$  は MRTF-A 転写因子\*6 の発現を上昇させることで悪玉 CAF のマーカー ( $\alpha$ -SMA) の発現を誘導しますが、FGF2 により活性化される Elk1 転写因子\*7 は MRTF-A の作用を阻害することによって  $\alpha$ -SMA の発現を低下させ、TGF- $\beta$  による TEC からの悪玉 CAF の形成を抑制することが明らかとなりました(図3)。



**図3**：本研究のまとめ TGF- $\beta$  により発現が上昇する MRTF-A 転写因子は SRF と結合して  $\alpha$ -SMA 発現を誘導することで筋線維芽細胞の形成を促進する。FGF2 により活性化された Elk1 転写因子は MRTF-A と競合することで  $\alpha$ -SMA 発現を抑制し、活性化線維芽細胞の形成を誘導する。

### 【研究成果の意義】

近年、がん治療の標的として、がん悪性化を制御する CAF に注目が集まっています。CAF の起源としては腫瘍組織に存在する線維芽細胞が知られていますが、血管内皮細胞から形成される CAF が、CAF における3割程度を占めるといふ報告もあり、TGF- $\beta$  による TEC から CAF への分化転換はがん治療の標的として注目を集めています。

本研究の成果により、TGF- $\beta$  と FGF2 がお互いに拮抗または協調することで、TEC からの筋線維芽細胞(悪玉 CAF)ならびに活性化線維芽細胞(善玉 CAF)の形成を制御し、がん微小環境における CAF の形質を決定していることが示されました(概念図)。今後、腫瘍組織において TGF- $\beta$  シグナルを抑制し、FGF2 シグナルを活性化することで、がん微小環境の性質を腫瘍形成を抑制する方向に制御し、がん細胞を標的とした抗がん剤との併用により、新たながん治療法の開発へ応用されることが期待されます。

### 【用語の説明】

\*1がん関連線維芽細胞(cancer-associated fibroblast: CAF)：がん間質(がん細胞を支える組織)を構成する線維芽細胞(間質を構成する線維を産生する細胞)であり、がん細胞の増殖促進に働くさまざまな増殖因子を産生することが報告されている。

\*<sup>2</sup>トランスフォーミング増殖因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ): 線維芽細胞の分化を促進する因子として同定されたが、現在では多くの種類の細胞に対して増殖抑制作用を有することが明らかになっている。さらに、細胞の分化・運動などにも関与し、個体発生やがんの浸潤・転移など様々な病態生理学的現象において重要な役割を果たすことがわかっている。

\*<sup>3</sup>腫瘍血管内皮細胞 (tumor endothelial cell: TEC): 腫瘍組織における血管は、がん細胞に酸素や栄養分を供給することでがん形成に必須の役割を果たす。腫瘍血管は正常血管と比較して未熟な構造を取っているが、その原因の一つが腫瘍血管内皮細胞の異常性にあることが明らかとなっている。

\*<sup>4</sup>線維芽細胞増殖因子 2 (fibroblast growth factor 2: FGF2/basic FGF): 線維芽細胞を増殖させる作用を持つ構造が類似した 25 種類の因子の一つであり、胎生期中胚葉形成や器管形成に重要な役割を果し、成体の創傷治癒・組織再生をはじめとした様々な過程に関与する。

\*<sup>5</sup>筋線維芽細胞 (myofibroblast): 損傷組織の修復などのために組織の線維芽細胞が分化した細胞。細胞質内にアクチンフィラメントが増加している  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) などを発現している。収縮性を有することから、創傷治癒の過程において肉芽組織を収縮させ、傷口を小さくする働きをする。がん微小環境に存在する  $\alpha$ -SMA を発現している筋線維芽細胞は血管内皮増殖因子 (VEGF) などを産生し、がんを悪性化させていることが報告されている。

\*<sup>6</sup>MRTF-A 転写因子: MRTF-A (myocardin-related transcription factor A) は serum response factor (SRF) 転写因子の共役転写因子として  $\alpha$ -SMA 遺伝子のプロモーターに結合し、その発現を誘導する。TGF- $\beta$  は血管内皮細胞において MRTF-A の発現ならびに核移行を誘導することで、線維芽細胞への分化転換を引き起こすことが報告されている。

\*<sup>7</sup>Elk1 転写因子: Ets-like transcription factor (Elk1) は ETS ファミリーに属する転写因子である。 $\alpha$ -SMA 遺伝子のプロモーターに結合するが、その際に SRF の  $\alpha$ -SMA プロモーターとの結合を拮抗阻害することで  $\alpha$ -SMA の発現を抑制することが報告されている。

## 【論文情報】

掲載誌: Molecular Oncology

論文タイトル: Fibroblast growth factor signals regulate transforming growth factor- $\beta$ -induced endothelial-to-myofibroblast transition of tumor endothelial cells via Elk1

## 【研究者プロフィール】

渡部 徹郎 (ワタベ テツロウ) Watabe Tetsuro

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

硬組織病態生化学分野 教授

### ・研究領域

がん生物学、血管生物学、生化学



**【問い合わせ先】**

**<研究に関すること>**

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

硬組織病態生化学分野 氏名 渡部 徹郎 (ワタベ テツロウ)

TEL:03-5803-5449 FAX:03-5803-0187

E-mail: t-watabe.bch@tmd.ac.jp

**<報道に関すること>**

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp

**<AMED 事業に関すること>**

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)

戦略推進部 がん研究課

TEL:03-6870-2221

E-mail:cancer@amed.go.jp