



# 癌の違いを問わない新しい標的治療としての、 癌新生血管をターゲットとした研究と治療開発

医学部附属病院 手術部

講師 野田 剛広

<https://researchmap.jp/t-noda>

医学系研究科 消化器外科学

准教授 小林 省吾

<https://researchmap.jp/30452436>

教授 江口 英利

<https://researchmap.jp/abcdabcdabcd>



## 研究の概要

腫瘍血管（癌新生血管）は、癌細胞からの各種サイトカインに曝露されており、相対的に低酸素・低栄養で、構造的には不規則に拡張し、脆弱な血管壁を持つ。これらの腫瘍血管の異常機能・異常構造を正常化することで癌の増殖・転移を抑制する「腫瘍血管正常化」という概念が提唱された。今回の研究では、腫瘍血管に富む肝細胞癌を対象とし、癌から血管への作用解明と、腫瘍血管の特性からみた治療開発を行った。その結果、癌から血管へ作用する分子の特定に至り、また腫瘍血管における代謝機能を調整することで、血管の正常化と癌増殖抑制を誘導することが可能であった。肝細胞癌は腫瘍内多様性に富む癌と知られているが、腫瘍血管における代謝を治療標的にすることで、単一分子を対象とした効果的な治療に繋がる可能性がある。

## 研究の背景と結果

癌に対する薬物療法は、細胞中のDNA合成や微小管をターゲットとする殺細胞性抗がん剤が代表的であったが、膜輸送体、癌幹細胞の存在、DNA修復機構などによる治療抵抗性があることが分かってきた。そのため、癌細胞自体の分子学的特性を捉えた分子標的治療薬の開発が進み、癌に対する全ゲノム解析を行い、癌自身の特性を捉えた精密医療へシフトしつつある。ところが一方で、癌における遺伝子変異はそれぞれ大きく異なること、癌の各部分においても多様性が存在することが分かってきた。腫瘍血管（癌新生血管）は、正常血管に対して腫瘍が作用してできた異常血管であるが、この異常血管を制御することで、癌の多様性を凌駕した治療に結びつく可能性があることに着目した。今回の研究では、腫瘍血管の発達している多血性である肝細胞癌を治療標的とし、①癌から血管への作用機序解析②腫瘍血管の特性からみた治療開発を行った。

その結果、高度な転移能をもつ肝細胞癌株から分泌されるエクソソームは、血管細胞に作用して細胞間接着分子であるVE-cadherinとZO-1の発現低下と細胞透過性の亢進を誘導していた（Fig. 1）。エクソソーム内に多く含まれる複数のmicroRNAのうち、miR-638、miR-663a、miR-3648、miR-4258を血管細胞へ直接作用させても、同様な結果が得られた（Fig. 1）。次に、腫瘍血管自身の特性を検討したところ、腫瘍血管は正常血管と異なる機能を有し（sFig. 1A）、エネルギー産生を行う解糖系の中心的酵素であるphosphofruktokinase-2/fructose-2,6-bisphosphatase 3（PFKFB3）が高発現であり（Fig. 2A）、正常血管よりも強い腫瘍増殖能を有していることが分かった。PFKFB3の選択的PFKFB3阻害剤（PFK15）やsiRNAを用い、腫瘍血管内のPFKFB3機能を低下させることでATP・乳酸産生が低下（Fig. 2B）、腫瘍血管細胞の増殖が低下し（Fig. 2C）、腫瘍増殖能の低下および腫瘍血管径の縮小（sFig. 1B）、腫瘍灌流領域の増加、腫瘍内低酸素領域の減少が認められた。それぞれの結果は、臨床情報と照らし合わせても矛盾なく、腫瘍血管は、癌が正常血管にエクソソーム等の分子を作用させることで誘導されること、腫瘍内多様性に富む癌であっても、腫瘍血管を治療標的にすることが、あらたな治療開発に繋がることを示した。

## 研究の意義と将来展望

全ゲノム解析の技術の進歩に伴い、癌自身の特性を捉えた精密医療が提唱された一方で、共通の遺伝子変異は少なく、癌の変異はあまりにも多様で、それぞれの分子と標的とした治療薬開発はあまりにも効

率が悪い。また、癌各部における多様性や、転移などに伴う進化系統には対応できていない。一方で、腫瘍血管は正常血管から癌が誘導し、ももとの正常血管が共通の性質を持つことから、「腫瘍血管正常化」に着目した治療開発は、より効果的であると考えている。腫瘍に誘導されたGeneticな変異を伴わない異常細胞をターゲットとした治療は、血管以外の間質、免疫細胞でも同様な検討が可能であり、よりシンプルで効果的な治療につながる可能性がある。

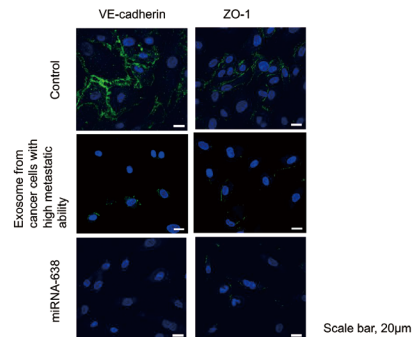


Figure 1

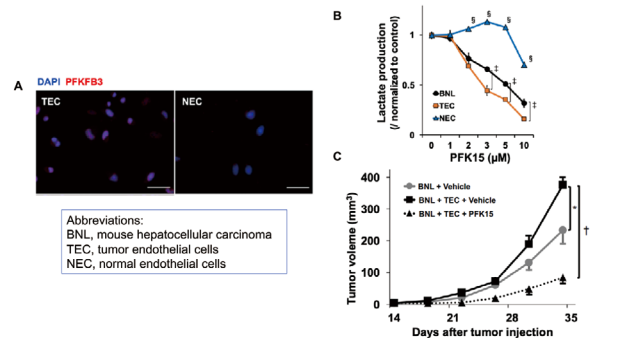
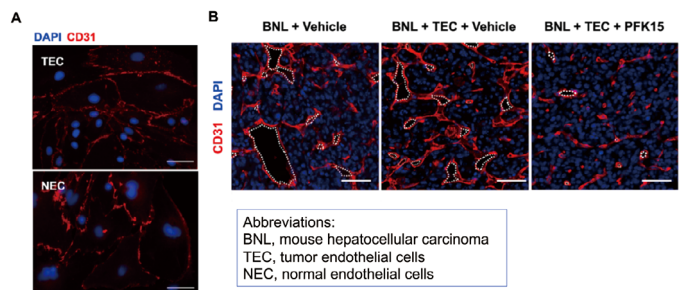


Figure 2



Supplementary Figure 1

特許	
論文	Matsumoto, Kenichi; Noda, Takehiro; Kobayashi, Shogo et al. Inhibition of glycolytic activator PFKFB3 suppresses tumor growth and induces tumor vessel normalization in hepatocellular carcinoma <i>Cancer Lett.</i> 2021, 500, p. 29-40. doi: 10.1016/j.canlet.2020.12.011 Yokota, Yuki; Noda, Takehiro; Okumura, Yuichiro; Kobayashi, Shogo et al. Serum exosomal miR-638 is a prognostic marker of HCC via downregulation of VE-cadherin and ZO-1 of endothelial cells <i>Cancer Sci.</i> 2021, 112(3), p. 1275-1288. doi: 10.1111/cas.14807
参考URL	
キーワード	肝癌、腫瘍血管、エクソソーム、マイクロRNA