

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：腫瘍血管ダイナミクスの解明と個別化医療を目指した革新的医療の開発
2. 研究開発代表者：間石 奈湖（国立大学法人北海道大学 遺伝子病制御研究所）
3. 研究開発の成果

近年、がん細胞自身ではなく、がん栄養や酸素を供給する新生血管を標的とする血管新生阻害療法が注目を集めている。血管新生阻害療法は、がんの血行性転移にも重要な役割を担う血管を標的としており、全てのがんに共通する血管新生を標的としているため、多くのがんで既存の抗がん剤と併用した際の上乗せ効果が認められている。しかし、既存の血管新生阻害剤はがん血管特異的ではないことから、正常血管も傷害し、高血圧や消化管穿孔などの副作用の問題が生じている。さらに、コンパニオン診断薬がないことから薬剤投与を終了する目安がなく、長期使用による患者の経済的な負担や、がんの形質変化による増悪などの課題が残されている。腫瘍血管特異的な薬剤とコンパニオン診断薬の開発が望まれている。

代表者が所属する研究室ではこれまで、腫瘍血管を構成する腫瘍血管内皮細胞 (Tumor Endothelial Cell: TEC) の分離・培養に世界に先駆けて成功し、初代培養腫瘍血管内皮細胞を樹立して、正常血管内皮細胞に比べて血管新生能が高いなどその異常性を明らかにしてきた。また、腫瘍血管内皮で特異的に発現が亢進している遺伝子として、TEC マーカーを見出しており、これらは特異性が高く副作用の少ない血管新生阻害剤の新規標的分子として期待される。さらに、低転移性がんと高転移性がん由来の腫瘍血管内皮細胞には、TEC マーカー発現量や血管新生能などの性質の違いがあることを見出し、これらの知見が腫瘍血管に着目した血管新生阻害療法におけるコンパニオン診断薬の開発に生かせるのではないかと着想した。本研究では、多様な腫瘍血管のモニタリングのための TEC マーカーと治療標的分子となり得る TEC マーカーを選出することを目標に、TEC マーカー発現解析法の確立と TEC マーカーの機能の解明を目指して解析を進めてきた。

TEC マーカー機能解析について、初代培養腫瘍血管内皮細胞を用いて、着目した TEC マーカーの機能を検討した。いくつかの TEC マーカーは細胞遊走に関わる分子であることが明らかになった。さらに *in vivo* 阻害による機能評価について解析を進めている。

TEC マーカー発現解析について、パラフィン包埋がん組織から血管を回収し、核酸を抽出することを試みた。今後、北海道大学病院の臨床現場の医師らと連携をとりながら、北海道大学病院バイオバンクを活用して、TEC マーカーの発現パターンの解析によるコンパニオン診断薬の開発と、腫瘍血管の異常な性質に関わる TEC マーカーの阻害による治療薬の開発を目指して、さらなる解析を進める予定である。