研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		がんの転移にかかわる腫瘍血管内皮細胞の異常性獲得機構の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Abnormality of tumor endothelial cells and tumor metastasis			
研究氏 代表名 者	カナ CC	姓)ヒダ*	名)キョウコ	研究期間 B	2012 ~ 2013 年
	漢字 CB	樋田	京子	報告年度 YR	2014 年
	ローマ字 CZ	Hida	Kyoko	研究機関名	北海道大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		北海道大学遺伝子病制御研究所 フロンティア研究ユニット 血管生物学研究室・特任准教授			
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)					
本研究助成により、下記の研究成果をあげることができた。					
<p>浸潤能や転移能の異なるがんから腫瘍血管内皮細胞を分離・培養し、その遺伝子発現や薬剤感受性、低酸素応答の違いなどを解析した。Biglycan (Bgn) や LOX 等これまで腫瘍血管内皮マーカーとしてわれわれが報告した分子は高転移性の腫瘍内の血管内皮において発現が亢進していた。また高転移性腫瘍から分離された腫瘍血管内皮は低転移性の腫瘍から分離されたものに比較して、増殖能や遊走能、3次元管腔形成能が高かった。さらに高転移性の腫瘍血管内皮細胞は <i>in vitro</i> でがん細胞の転移を促進することが示唆され、また、<i>in vivo</i> がん細胞との共移植実験により、がんの転移を増加させる働きをしていることが示唆された。そのメカニズムを追うために発現が高くさらに分泌型の分子、Bgn に着目し、その機能を解析した。次に高転移性腫瘍血管内皮細胞に高く発現している Bgn について、がんの転移における役割を解析した。Bgn ノックダウンされた腫瘍血管内皮細胞はがん細胞と共移植されてもがんの転移を促進せず、また <i>in vitro</i> 実験においても、がん細胞の血管内皮に対する遊走・接着、血管内皮間遊走といった形質が何れも抑制されることがわかった。以上より腫瘍血管内皮が分泌する因子ががんの転移を促進していることが示唆された。次に、このような高転移性腫瘍血管内皮と低転移性腫瘍血管内皮の性質の違いが腫瘍微小環境によるものではないかと考え、腫瘍からの液性因子による腫瘍血管内皮マーカー発現変動の解析を行った。これまでわれわれが腫瘍培養上清によっておこることがわかっている現象として NEC の薬剤抵抗性獲得、MDR1 遺伝子の発現亢進や染色体異常があるが (<i>Am J Pathol</i> 2012)、これらの現象に小胞体が関与しているかについての検討もおこなった。現在がん由来サイトカイン、ならびにエクソソーム中の miRNA に着目して研究を継続中である。</p>					
キーワード FA	転移	がん	腫瘍血管新生	血管内皮細胞	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Heterogeneity of tumor endothelial cells							
	著者名 ^{GA}	Hida K., et al.	雑誌名 ^{GC}	<i>Cancer Sci</i>					
	ページ ^{GF}	1391~1395	発行年 ^{GE}	2	0	1	3	巻号 ^{GD}	104
雑誌	論文標題 ^{GB}	Tumor endothelial cells acquire drug resistance in a tumor microenvironment							
	著者名 ^{GA}	Hida K., et al.	雑誌名 ^{GC}	<i>J Biochem</i>					
	ページ ^{GF}	243~249	発行年 ^{GE}	2	0	1	3	巻号 ^{GD}	153
雑誌	論文標題 ^{GB}	Hypoxia-induced reactive oxygen species cause chromosomal abnormalities in endothelial cells in the tumor microenvironment							
	著者名 ^{GA}	Kondoh M., et al	雑誌名 ^{GC}	<i>PLoS ONE</i>					
	ページ ^{GF}	e80349	発行年 ^{GE}	2	0	1	3	巻号 ^{GD}	8
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

In this study, we studied the function of tumor endothelial cells in tumor metastasis. the micro-environment of cancer and analyzing the mechanism by which abnormality develops in a tumor endothelial cell.

We isolated two types of TECs from highly metastatic tumor: HM-tumor and low metastatic tumor: LM-tumor. We found HM-tumor-derived TEC (HM-TEC) were different from LM-tumor-derived TEC (LM-TEC), in several aspects such as gene expression profiles, pro-angiogenic phenotype and drug sensitivity. TECs were heterogeneous depends on tumor malignancy. Furthermore, we found that HM-TEC-derived factor enhanced intravasation of tumor cells.

To address the question whether TECs contribute to tumor metastasis, low metastatic tumor cells were co-xenografted with each different type of EC (HM-TEC /LM-TEC /NEC) into nude mice. The number of circulating tumor cells (CTCs) and the incidence of lung metastasis were increased when tumor was co-injected with HM-TEC. Tumor cells were more attracted and adhesive to HM-TEC in vitro assay. They migrated through the HM-TEC monolayer most among all ECs. We compared gene expression profiles between the three types of ECs and found that biglycan was upregulated in HM-TEC compared to other ECs, When biglycan knockdowned HM-TEC was co-implanted with tumor cells, lung metastases decreased. These results suggested that TECs in tumor microenvironment may actively induce tumor metastasis.