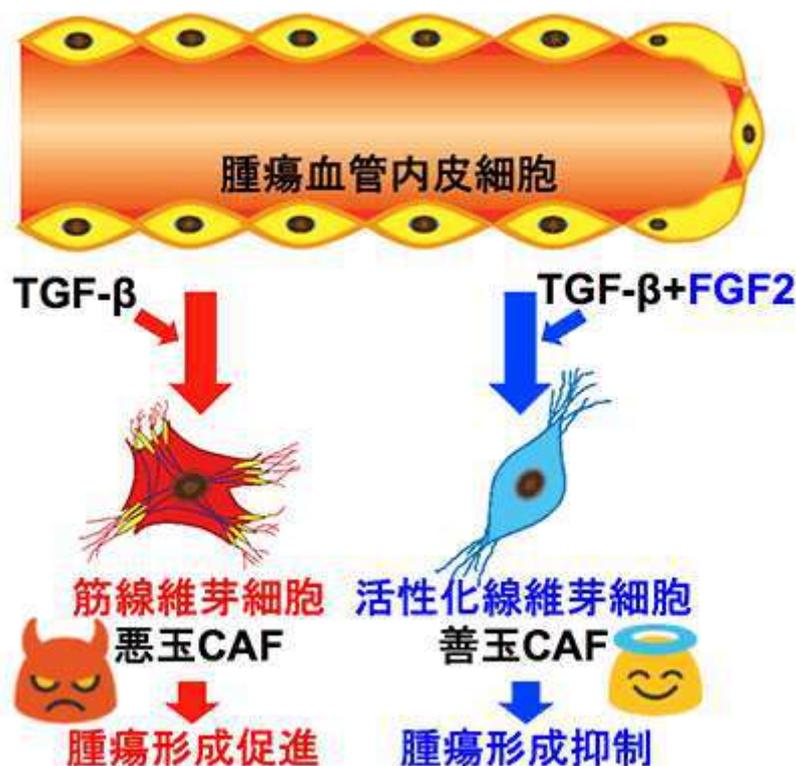


がんを進展させるがん関連線維芽細胞の血管内皮細胞からの形成を抑制するしくみを解明—がん微小環境ネットワークシグナルを標的とした新規治療法の開発に期待—

東京医科歯科大学の研究グループは、東京大学、北海道大学との共同研究で、 $TGF-\beta$ 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。

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。



概念図： $TGF-\beta$ 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 $TGF-\beta$ 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。

この研究成果は、国際科学誌 *Molecular Oncology* に、2019年6月19日にオンライン版で発表されました。

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したが、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 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)。

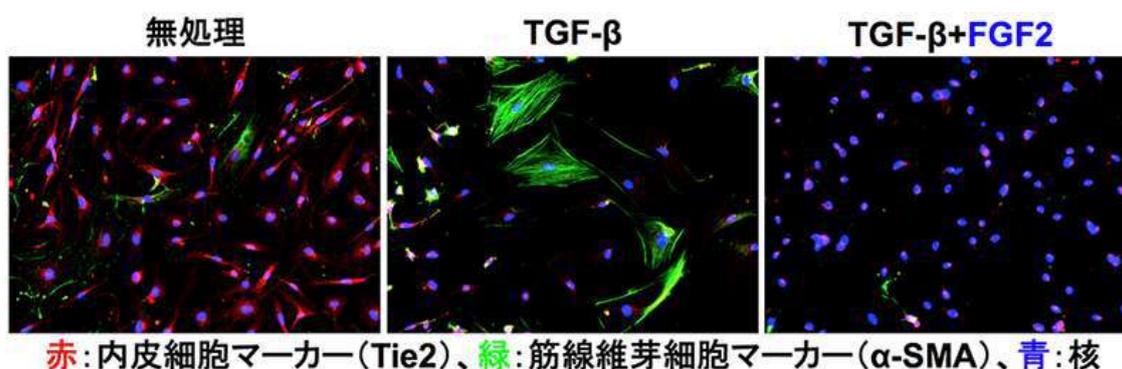


図 1: 腫瘍血管内皮細胞における Tie2 (赤色) の発現 (左) は TGF- β により消失し、一部の細胞は筋線維芽細胞 (α -SMA: 緑色) へと分化転換する (中)。FGF2 を添加することで α -SMA 陽性の細胞の形成は完全に抑制された (右)。

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）。

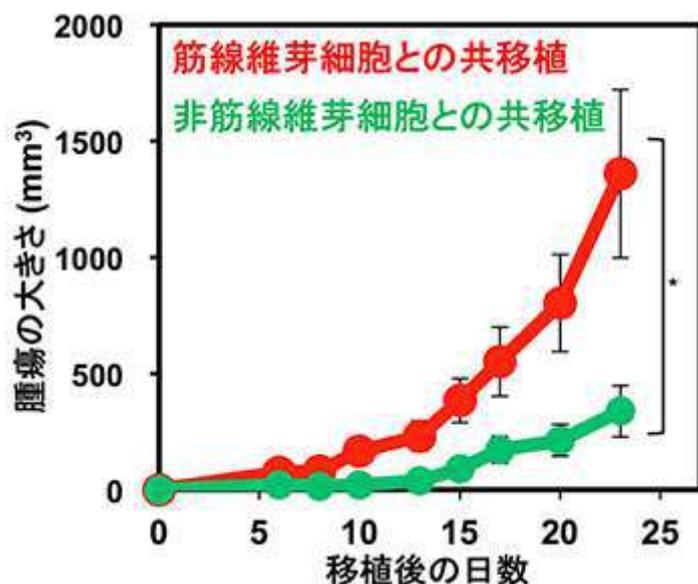


図2: 悪性黒色腫細胞を TEC 由来の筋線維芽細胞または非筋線維芽細胞と共移植した結果、筋線維芽細胞の方が腫瘍形成能が高いことが示された。

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- β 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- β 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- β 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 (α -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 α -SMA の発現を低下させ、TGF- β 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）。

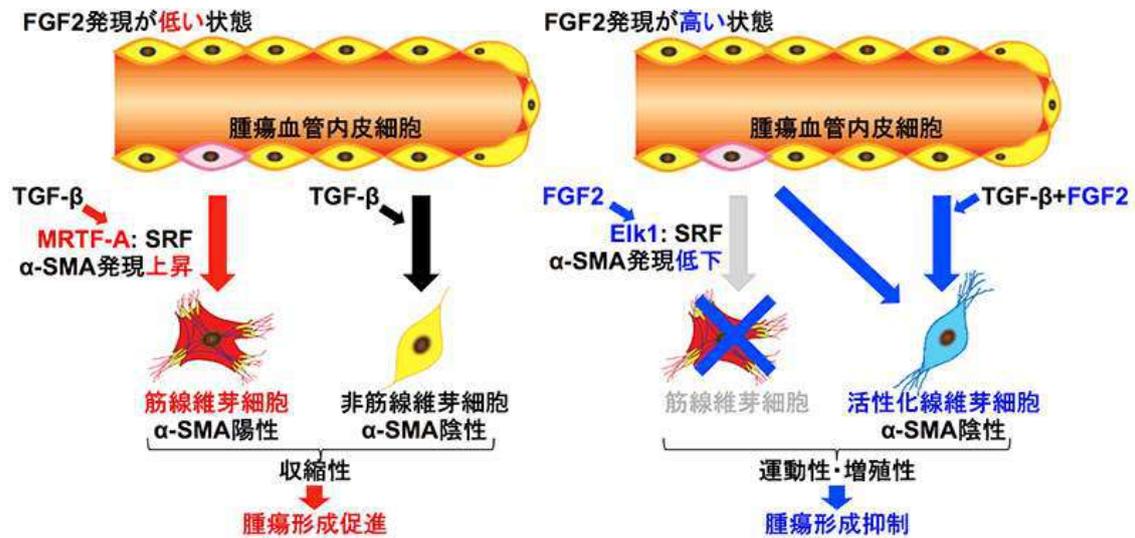


図3：本研究のまとめ

TGF-βにより発現が上昇する MRTF-A 転写因子は SRF と結合して α-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 α-SMA 発現を抑制し、活性化線維芽細胞の形成を誘導する。

(日文新聞发布全文 https://www.amed.go.jp/news/release_20190703-02.html)

文：JST 客观日本编辑部翻译整理