

癌微小環境における Versican および ADAMTS による 分解産物の分布様式

廣畑 聡

岡山大学大学院 保健学研究科 検査技術科学分野 生体情報科学領域

【緒言】

がんの組織はがん細胞だけではなく、線維芽細胞、炎症細胞、免疫担当細胞などの正常細胞も共存しており、さらに血管、リンパ管、結合組織なども存在している。がん微小環境の中で、例えば血管内皮成長因子 (VEGF) をがん細胞が産生することにより血管内皮細胞が増殖した結果、腫瘍血管新生を誘導する。

【がん微小環境における細胞外マトリックスの役割】

がん細胞とがん細胞以外の細胞の間には様々な物質を介した相互作用があり、これによりがん細胞が自分にとって生きやすい微小環境をつくっていることがわかってきたが、細胞間を埋めている細胞外マトリックスがどのように作られどう働くかはよくわかっていないところも多い。がんの浸潤・転移においては細胞外マトリックスを分解するマトリックスメタロプロテアーゼ (Matrix metalloproteinase) と呼ばれる一群の酵素が重要な役割を担っていることが注目され研究が進められてきた。MMP が細胞外マトリックスを分解することでがん細胞は浸潤し、血管やリンパ管を介して離れた臓器へ移動、すなわち転移する。

転移はがんの悪性度を決定づけるイベントであり、細胞外マトリックスを含むがん微小環境と呼ばれる特徴的な環境がダイナミックに変動することで、がんの進展に深く関わっていることが最近明らかとなってきた。細胞外マトリックスの一種であるプロテオグリカン・バーシカンのはがん微小環境の構成因子のひとつであり、がんの予後との関連が報告されているが、その詳細な機能については様々な議論がある。

本研究では、間質由来バーシカンおよびバーシカンの分解に着目し、担がんマウスモデルにおけるその貢献を検証した。

【がん微小環境の versican 発現へ与える影響】

B16F10 (黒色腫)、Lewis Lung carcinoma (肺がん)、MDA-MB231 (乳がん) の3種類のがん細胞株を実験に用いた。3種類のがん細胞株のうち、B16F10 と MDA-MB231 は *in vitro* ではバーシカンの発現は弱く、LLC は細胞成分にバーシカンの発現が見られた。これら3種類のがん細胞株をマウス背部に移植して腫瘍形成させた状態でバーシカン発現を調べたところ、顕著なバーシカンの発現を認めた。免疫染色による検討では、腫

瘍形成させたいずれのがん細胞株においてもバーシカンが腫瘍辺縁部に豊富に分布していた。

次に、MDA-MB231（ヒト由来がん細胞株）をヌードマウスに移植したモデルにおいて、種特異的プローブを用いてヒトおよびマウス由来バーシカンを区別可能な *in situ* hybridization を実施した。ヒト由来バーシカンは腫瘍組織において検出感度以下であった一方で、マウス由来バーシカンを MDA-MB231 腫瘍組織の辺縁部に認めた。すなわち、腫瘍辺縁部に豊富に存在するバーシカンはマウス由来バーシカンであった。

【ADAMTS による versican 分解産物の分布様式】

一方 ADAMTS プロテアーゼによって切断されたバーシカン分解産物の腫瘍組織における分布様式を免疫染色にて解析した。切断されていないバーシカンと同様な局在を示したが、局所的にことなる部分も観察された。

特に intact なバーシカンは腫瘍血管を取り囲むように分布していたのに対して ADAMTS による切断端は血管内皮細胞との共局在および血管内腔面への局在を認めた。バーシカンハプロ不全マウスを用いた検討では、腫瘍の増殖は有意に抑制され、さらに腫瘍内部への血管の形成障害を認めた。

【まとめ】

以上の結果より、がんの間質細胞が産生するバーシカンが腫瘍組織の血管新生と深くかかわっており、特に ADAMTS によるバーシカンの分解産物が血管の内腔を含んだ部位に再配置 (relocation) されることが判明した。細胞外マトリックス成分の分解産物が新たな役割を持つことはエンドスタチン (XVIII 型コラーゲンの分解産物) などこれまでも知られており、その機能解明が待たれる。

本研究は、今後のがん治療を考える上で、がん細胞自身に対する直接的な治療でなく宿主を含んだ新たな治療戦略が重要となることを示している。

【参考文献】

M.R. Junttila, F.J. de Sauvage, Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response., *Nature*. 501 (2013) 346–54.

Said, N., Sanchez-Carbayo, M., Smith, S. C. & Theodorescu, D. RhoGDI2 suppresses lung metastasis in mice by reducing tumor versican expression and macrophage infiltration. *J. Clin. Invest.* 122, 1503–18 (2012).

Asano K, Nelson CM, Nandadasa S, Aramaki-Hattori N, Lindner DJ, Alban T, Inagaki J, Ohtsuki T, Oohashi T, Apte SS, Hirohata S. Stromal Versican Regulates Tumor Growth by Promoting Angiogenesis. *Sci Rep.* 2017 Dec 8; 7(1): 17225.