腫瘍における血管内皮細胞の性状変化

大森 啓介, 村田 幸久

1. 血管新生

血管新生 (angiogenesis) は、既存の血管から新たな血管枝が分岐して血管網を構築する生理現象である。広義には、胚形成期において血管内皮前駆細胞から血管内皮細胞が分化して管腔を形成する脈管形成 (vasculogenesis) も含めて血管新生と呼ぶが、厳密にはこれらは区別される。成体において、血管新生は創傷の治癒や組織再生、腫瘍の増殖や浸潤の過程で観察される。虚血状態に陥ったこれらの組織が、サイトカインや増殖因子を大量に産生することで新たな血管網を構築するのである。血管新生を促進する代表的な増殖因子として、vascular endothelial growth factor (VEGF) や basic fibroblast growth factor (bFGF), angiopoietin などが挙げられる。

無秩序に増殖する腫瘍は、新生させた血管を、増殖に必要な酸素と栄養の補給だけではなく、他臓器への転移にも利用する。そこで 1971 年 Folkman によって、血管新生を抑えることで腫瘍の増殖や転移を抑制する抗血管新生療法が、新しいがん治療方法として提唱され(1)、実際に 2004 年に、米国 FDA はヒト VEGF 中和抗体を大腸がんへの治療薬として承認した。しかしその後、この VEGF 中和抗体のみでは十分な抗がん作用が得られないことが報告され、有意な治療効果を得るには、他の抗がん薬との併用が必要とされている。また、この VEGF 中和抗体は正常血管にも影響を及ぼすため、高血圧や出血などの副作用も問題となっている。このため現在、がん新生血管に対するより特異的かつ強力な抗血管新生療法の開発が求められている。

2. 腫瘍血管内皮細胞

血管は基本的に、内腔を覆う 1 層の内皮細胞とそれを覆う壁細胞 (ペリサイトもしくは数層の平滑筋) によって構成される。しかしその構造や特徴は部位によって異なる。例えば、毛細血管は内皮細胞のみで構成されるか、内皮細胞とペリサイトが直接接している。一方で、細動脈では両者の間に弾性板が存在する。また、内皮細胞はそれぞれの組織で独自に分化すること

で、違った構造や機能を持つ。例えば腎臓の糸球体や肝臓の類洞、血液脳関門は、フィルタリング機能に特化した内皮細胞を持つ。

腫瘍組織では、腫瘍細胞やストロマ細胞、あるいは浸潤してきた血液細胞から大量の血管新生促進因子が放出されており、壁細胞を伴わない脆弱かつ無秩序な血管網が構築されている。さらに近年の研究により、腫瘍の新生血管を構成する内皮細胞は、正常組織の内皮細胞 (normal endothelial cell : NEC) と形態的にも機能的にも大きく異なることが明らかとなり(2)、腫瘍血管内皮細胞 (tumor endothelial cell : TEC) と呼ばれている。

TEC と NEC の形態的な特徴を比較すると、TEC はより多くの小孔を持ち、形状が細長く、また細胞間の接着が弱い細胞間隙が広い(3)。機能的には TEC は NEC よりも増殖能や遊走能が異常に亢進しており、高い炎症応答性を示す(4)。さらには、TEC において VEGF やシクロオキシゲナーゼ (COX), マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) などの発現が上昇することや(5)、染色体異常の存在も報告されている(6)。

このような TEC の特徴は、低酸素や低 pH、過剰なサイトカインや増殖因子の存在などといったがん内部に特有の組織環境によって生み出される。また、TEC の遺伝子発現パターンはがんの種類によっても異なることも報告されている。現在、tumor endothelial marker 8 (TEM8) といった TEC 特異的なマーカーの存在も報告されているが(7)、今後、各腫瘍における TEC の性状解析や表面抗原探索、薬物感受性の評価が進めば、新たな抗血管新生療法の開発につながる可能性がある。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Folkman J. N Engl J Med. 1971;285:1182-1186.
- 2) St Corix, et al. Science. 2000;289:1197-1202.
- 3) Aird WC, et al. Cell Tissue Res. 2009;335:1:271-281.
- 4) Dudley AC, et al. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2:a006536.
- 5) Seaman K, et al. Cancer Cell. 2007;11:539-554.
- 6) Hida K, et al. Cancer Res. 2004;64:8249-8255.
- 7) Carson-Walter EB, et al. Cancer Res. 2001;61:6649-6655.

キーワード：がん、血管新生、腫瘍血管内皮細胞

東京大学大学院 農学生命科学研究科 放射線動物科学研究室 (〒113-8657 東京都文京区弥生 1-1-1)

E-mail: amurata@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp 原稿受領日：2015 年 6 月 16 日、依頼原稿

Title: Characteristics of tumor endothelial cells Author: Keisuke Omori, Takahisa Murata