



平成 29 年 12 月 22 日

## がん微小環境に関する新たな発見

### ～宿主由来細胞外マトリックスが腫瘍成長を促進する～

岡山大学大学院保健学研究科の廣畑聡教授、大学院医歯薬学総合研究科大橋俊孝教授、浅野恵一大学院生らの国際共同研究グループは、がん微小環境において、がん細胞ではなく周囲の宿主由来の細胞がたんぱく質の一種、パーシカンを発現することで血管新生を促進し、がんの成長を促進していることを発見しました。

今回の研究では、がん組織の中に周囲から自身の細胞が入り込んでパーシカンを分泌することに加えて、分解産物はその分布が変化（再配置）することが明らかとなりました。本研究成果は 12 月 8 日、英国の科学雑誌「*Scientific Reports*」の電子版に掲載されました。

この研究成果は、がん細胞以外の細胞を含んだ『がん微小環境』の重要性を示しています。つまり、がん細胞のみならず宿主の細胞が腫瘍成長を促進する役割を担っていることを示しており、今後のがん治療に新たな課題を提示しているといえます。

本研究成果は、これから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免疫チェックポイント薬のような新たな治療戦略の開発が重要となってくると示しています。

#### <背景>

パーシカンとは細胞外マトリックスと呼ばれる、細胞と細胞の間に豊富に存在するたんぱく質です。過去の研究では複数のグループから、パーシカンが多く発現しているがん患者では、その予後が不良であるという報告がなされており、パーシカンを多く発現するがんは悪性度が高いと考えられてきました。

一方で、がん細胞とがん細胞以外の細胞、細胞外マトリックスを含む細胞間の成分が、がん微小環境と呼ばれる特徴的な環境を構築し、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ました。がん微小環境を標的とした治療、例えばベバシツマブ（抗 VEGF 抗体）などが新たながん治療薬として用いられ、がん治療の世界にパラダイムシフトを起こしました。

廣畑教授らのグループはこれまでに細胞外マトリックスを分解する酵素（マトリックス分解酵素）である ADAMTS と動脈硬化や変形性関節症などさまざまな疾患との関わりについて研究を進めてきました。今回、がん微小環境におけるパーシカンとパーシカンの分解がもたらす役割に着目しました。

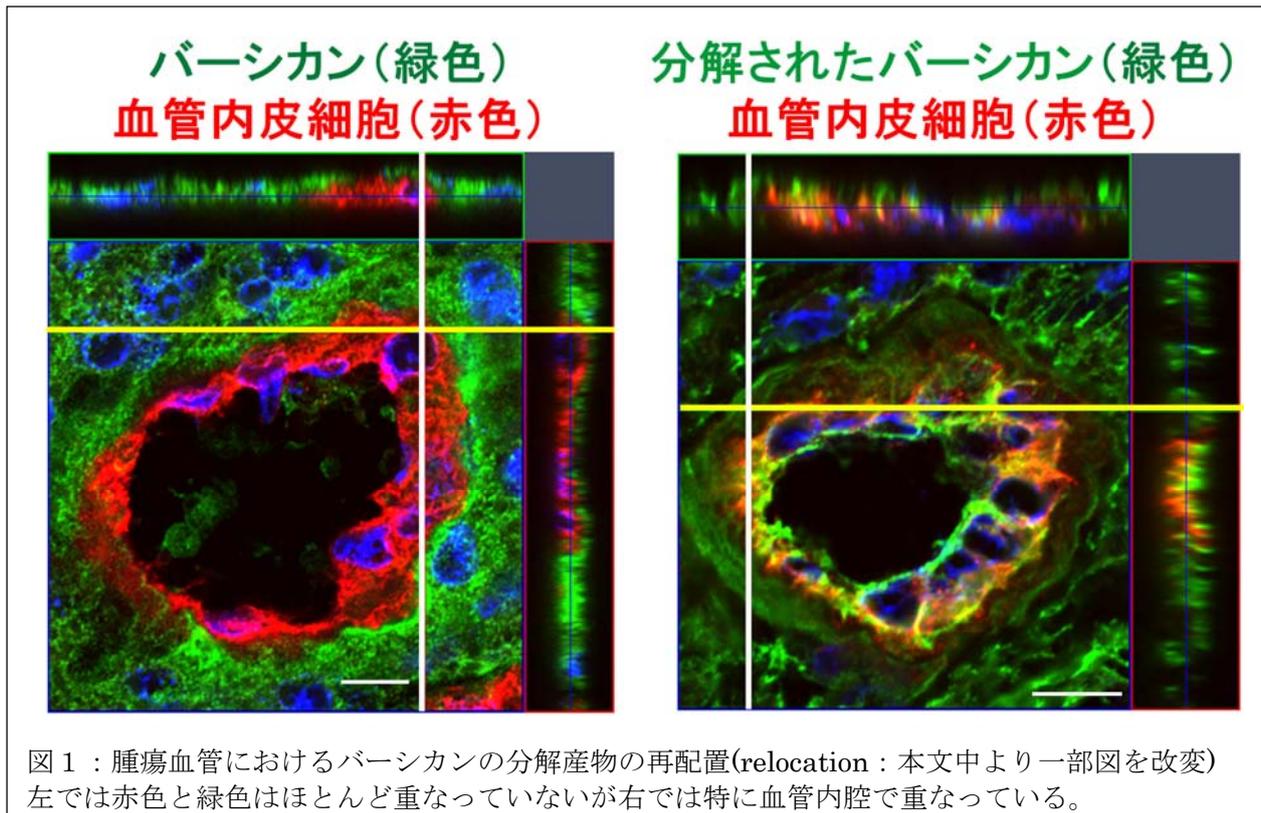
#### <業績>

がん細胞にはパーシカンを多く産生しているものとそうでないものがあります。これらのがん細胞をマウスに移植したところ、いずれも移植後にパーシカンが多く産生されてい



## PRESS RELEASE

ました。特に腫瘍の辺縁部に多く分布しており、詳しく調べたところ宿主由来のバーシカン、つまり間質の細胞がバーシカンを顕著に発現していることがわかりました。バーシカンは辺縁部にある血管を取り囲むように分布しており、分解されたバーシカンが血管内皮細胞と局在を示す（図 1）ことがわかりました。間質由来のバーシカンが少ないマウスでは、がんの成長が阻害され、腫瘍辺縁からの血管形成が阻害されました。



### <見込まれる成果>

廣畑教授らのグループは、マトリックス分解酵素 ADAMTS と動脈硬化や変形性関節症などとの関わりについて研究を進めてきました。今回、がんの間質細胞が産生するバーシカンが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ました。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います。

バーシカン分解産物の機能解明が重要であるとともに、これから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ってくることを示しています。



## PRESS RELEASE

### <論文情報等>

論文名 : Stromal Versican Regulates Tumor Growth by Promoting Angiogenesis  
「間質由来バーシカンが血管新生を促進することで腫瘍成長を制御する」

掲載誌 : *Scientific Reports*

D O I : <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-17613-6>

著者 : Keiichi Asano, Courtney M. Nelson, Sumeda Nandadasa, Noriko Aramaki-Hattori, Daniel J. Lindner, Tyler Alban, Junko Inagaki, Takashi Ohtsuki, Toshitaka Oohashi, Suneel S. Apte, Satoshi Hirohata\*

本研究は JSPS 科研費 17K19727・17H04313・16K10905 の助成を受けて行われました。  
発表論文はこちらからご確認いただけます。

[www.nature.com/articles/s41598-017-17613-6](http://www.nature.com/articles/s41598-017-17613-6)

### <お問い合わせ>

岡山大学 大学院保健学研究科

教授 廣畑 聡

(電話番号) 086-235-6897

(FAX番号) 086-235-6897