

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	田中 愛
研究機関名	信州大学
所属部署名	医学部循環病態学
役職名	日本学術振興会特別研究員
研究課題名	血管の恒常性制御により癌転移を抑制する、新規モダリティの創出
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本研究では、従来の治療法の様に癌細胞だけに注目するのではなく、原発巣と転移巣、それをつなぐ血管、リンパ管を一つの生体システムとして捉える新しいコンセプトから、癌治療法の開発を目指している。①生理活性ペプチド：アドレノメデュリン(AM)と、その受容体活性調節タンパク：RAMP2 が、血管内皮細胞の恒常性維持に必須であること、さらに、②RAMP2 ノックアウトマウスでは、遠隔臓器における血管障害によって、転移前土壌が形成されることから、血管の恒常性維持に基づく癌転移抑制法を考えた。

今までの検討から、誘導型血管内皮細胞特異的 RAMP2 ノックアウトマウス(DI-E-RAMP2-/-)を用いて、B16 メラノーマ細胞の皮下移植による原発巣切除後の自然肺転移モデルの検討を行うと、DI-E-RAMP2-/-マウスでは転移が亢進する結果が得られた。DI-E-RAMP2-/-では、血管の RAMP2 欠損誘導後、血管の障害に伴う炎症を生じ、結果として癌が転移しやすい環境=転移前土壌の形成につながる事が明らかとなった。一方、血管内皮細胞特異的 RAMP2 過剰発現マウスでは、逆に転移は抑制され、生存率が改善することが確認された。

現在、ルイス肺癌細胞(LLC)を用いたリンパ節転移の検討を進めている。DI-E-RAMP2-/-では、リンパ節内に存在する高内皮細静脈(HEV)の構造異常を来とし、リンパ節転移も促進することが明らかとなった。以上の結果から、血管の AM-RAMP2 システムは血管恒常性を維持することで、血行性転移およびリンパ節転移を抑制することが期待される。