

東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科の渡部徹郎教授と吉松康裕講師（現・新潟大学）の研究グループは、ガンの進展を促進するガン関連線維芽細胞（CAF）の形成を制御するメカニズムを解明した。これは東京大学大学院医学系研究科の宮國浩正教授、北海道大学大学院歯学研究院の樋田京子教授、東京医科歯科大学難治疾患研究所の稲澤讓治教授などとの共同研究成果で、国際科学誌 *Molecular Oncology* オンライン版（6月19日）に発表した。腫瘍細胞には、ガン細胞だけでなく腫瘍血管やCAFなど、様々な種類の細胞が存在する。ガン微小環境が構成されている。研究グループは、この成果が、ガン微小環境の構成因子である腫瘍血管内皮細胞由来のCAFを標的とした、新規治療法開発への応用に期待できるとしている。

# ガン促進するCAF形成を抑制 東京医科歯科大など仕組み解明

## 新規治療法開発へ期待

研究グループはこれまで、線維芽細胞の分化を促進する因子であるトランスフォーミング増殖因子β（TGFβ）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たが、悪玉CAFが、どのようなCAFが形成されるのかは不明だった。

また、近年の報告からは、線維芽細胞増殖因子2（FGF2）が、このTGFβ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分かってきたが、これらの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のかは未解明だった。

今回、研究グループは腫瘍血管内皮細胞（TEC）を用いて、TGFβによりCAFへと分化転換する過程でのFGF2の役割を解析した。その結果、TECはTGFβ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に分化転換したが、FGF2を添加するとTGFβによる筋線維芽細胞の形成は抑制された。

つまり、FGF2の作用によって、TECからTGFβにより形成されるCAFは、悪玉CAFが有する特徴（収縮性のある性質）から、善玉CAFが有する特徴（運動性と増殖性が高い性質）の細胞へ変化することが明らかにされた。

次に、こうした培養細胞を用いた結果について個体レベルで検証するため、TGFβ存在下で培養したTEC、またはTGFβ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、

CAFには、ガンを悪性化させる筋線維芽細胞（悪玉CAF）と、ガンの進展を抑制する非筋線維芽細胞に分類され、後者には活性化線維芽細胞（善玉CAF）の存在が分かっている。

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た。その結果、TGFβによりTECから形成された悪玉CAFの腫瘍形成作用は、FGF2の添加によって抑制されることが示された。

こうしたFGF2の作用のメカニズムを、さらに検討するため、TGFβとFGF2存在下で培養したTECの遺伝子発現を解析した。その結果、悪玉CAFに特徴的な様々なマーカーのTGFβによる発現上昇が、FGF2によって低下し、善玉CAFに発現している様々な成長因子発現が、FGF2によって上昇することが示された。

これにより、TGFβは、MRTFA転写因子の発現を上昇させて悪玉CAFのマーカー（ $\alpha$ -SMA）の発現を誘導するが、FGF2によって活性化されるE1K1転写因子は、MRTFAの発現を低下させ、TGFβによるTECからの悪玉CAF形成を抑制することが明らかにされた。

今後は、腫瘍組織においてTGFβシグナルを抑制し、FGF2シグナルを活性化することで、ガン微小環境の性質を腫瘍形成抑制へと制御し、ガン細胞を標的とした抗ガン剤との併用により新たなガン治療法の開発へ応用できると、研究グループは期待している。