

## 血管新生阻害薬に対する耐性メカニズムを解明

徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野の西岡安彦教授、後東久嗣講師、三橋惇志大学院生らの研究グループは、肺がんや大腸がんなどの治療薬として使用されている血管新生阻害薬に対する薬剤耐性に、線維細胞 (fibrocyte) という新たな細胞が深く関与していることを見出しました。この研究成果は、12 月 4 日付けで英国科学誌ネイチャー・コミュニケーションズ (Nature Communications) のオンライン版に掲載されます。

### (報道概要)

#### (研究の背景)

がん細胞に栄養を供給する血管の形成を阻害し、がん細胞を兵糧攻めにする血管新生阻害薬が開発され、肺がんや大腸がんを始めとする固形がんに対する治療薬として使用されています。しかし、その理想的な抗腫瘍メカニズム理論からの期待に反し実際の臨床現場における治療効果は十分ではなく、継続使用による薬剤耐性の出現も問題となっていました。そこで血管新生阻害薬に対する薬剤耐性メカニズムに関する研究が行われてきましたが、その詳細はよくわかっていませんでした。

#### (研究の成果)

この度、徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野の西岡安彦教授、後東久嗣講師、三橋惇志大学院生らの研究グループでは、血管内皮成長因子 (VEGF) を標的とした血管新生阻害薬 (主にベバシズマブという抗体医薬) の薬剤耐性に線維細胞 (fibrocyte) という新しい細胞が深く関与していることを発見しました。

本研究グループでは、肺がんおよび悪性胸膜中皮腫の複数のマウスモデルを用いた解析から、血管新生阻害薬に耐性となった腫瘍における遺伝子発現解析を行い、耐性腫瘍に線維芽細胞増殖因子 (FGF) -2 が高発現していることを見出しました。そこで耐性腫瘍において FGF-2 を高発現している細胞の解析を進め、最終的に血管新生阻害薬耐性機序に深く関与する新たな生体由来の細胞として線維細胞を同定しました。実際に、血管新生阻害薬に耐性の腫瘍内では線維細胞の数が明らかに増えていることを確認しています。さらに FGF-2 という分子を阻害する薬剤あるいは耐性腫瘍への線維細胞の集積を阻害する薬剤の併用によって、血管新生阻害薬の効果が増強することも明らかにしました。また、血管新生阻害薬治療後のヒト肺がん組織を収集し免疫染色法による詳細な解析を行ったところ、マウスモデルと全く同様に線維細胞が著名に増加していることを確認し、線維細胞数がこれらの肺がん組織の血管新生とも相関することを明らかにしています。

以上の結果は、ヒト肺がんにおいて線維細胞のがん組織への集積の制御、あるいは線維細胞のがん組織内での機能の制御により、現在行われている血管新生阻害薬の効果をさらに増強し得る可能性を示しており、今後の臨床現場への応用が期待されます。

本研究は、英国科学誌ネイチャー・コミュニケーションズ (Nature

Communications) の 12 月 4 日付けオンライン版に掲載予定です (日本時間午後 7 時 00 分)。

掲載誌名 : Nature Communications

論文題目 : Fibrocyte-like cells mediate acquired resistance to anti-angiogenic therapy with bevacizumab

論文著者 : Atsushi Mitsuhashi, Hisatsugu Goto, Atsuro Saijo, Van The Trung, Yoshinori Aono, Hirokazu Ogino, Takuya Kuramoto, Sho Tabata, Hisanori Uehara, Keisuke Izumi, Mitsuteru Yoshida, Hiroaki Kobayashi, Hidefusa Takahashi, Masashi Gotoh, Soji Kakiuchi, Masaki Hanibuchi, Seiji Yano, Hiroyasu Yokomise, Shoji Sakiyama, and Yasuhiko Nishioka

(下線 : 徳島大学)

お問い合わせ先

部局名 大学院医歯薬学研究部

責任者 西岡安彦

担当者 西岡安彦

電話番号 088-633-7127

メールアドレス

yasuhiko@tokushima-u.ac.jp