

機関番号：12301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21791243

研究課題名（和文）TGF- β による血管新生促進システムPDGF-AA/p70S6K抑制機構の意義

研究課題名（英文）Critical role of TGF-beta for tumor angiogenic switch

研究代表者

藤井 孝明 (FUJII TAKAAKI)

群馬大学・医学部・助教

研究者番号：40507331

研究成果の概要（和文）：

TGF- β はFGF-2依存性のVEGF発現に対し抑制作用を認め、さらにFGF-2依存性のHGF発現も抑制し、TGF- β はPDGF-A/p70S6K経路に対し抑制作用があることが示唆された。また、TGF- β 依存性にVEGF発現亢進作用を認めるが、TGF- β 依存性のHGF発現亢進作用は認められず、さらに各種シグナル阻害剤処置の結果より、PDGF-A/p70S6Kに非依存性のVEGF発現経路が関与している可能性が示唆された。生体における役割としては、過剰なVEGF発現を抑制する作用、またinitiation signalの終了などに関与していると考えられる。このTGF- β がPDGF-AA/p70S6Kシステムを抑制するという所見は、TGF- β の上皮細胞に対する抑制機構の一つである可能性が考えられ、TGF- β のシグナル異常によりVEGF、HGFの発現が亢進されることも予想され、TGF- β が癌の悪性化の一旦を担うangiogenic switchに関与する分子であることを示唆し得る所見である。一方乳癌細胞株MCF-7に対するRapamycinの抗腫瘍効果について、VEGFの発現制御に着目して検討を行っている。MCF-7の増殖活性はRapamycin投与、またVEGFの中和抗体投与にて抑制された。また、MCF-7のVEGF発現はRapamycin投与により著明に抑制され、Rapamycinの抗腫瘍効果はVEGFの投与により阻害される傾向を認めた。一方、RapamycinによるVEGF発現抑制効果が認められなかった大腸癌細胞株HT29では、Rapamycinによる抗腫瘍効果は認められなかった。以上より、RapamycinはMCF-7のVEGF発現抑制による直接的な作用を介し、抗腫瘍効果に関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Angiogenesis is required for tumor progression, as supported by a number of studies showing a reduction in tumor growth by antiangiogenic agent, including anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) antibody. A shift of the angiogenic balance to the proangiogenic state, termed the 'angiogenic switch', is a hallmark of cancer progression.

VEGF has been recognized as one of the most potent mediators of tumor angiogenesis. However, VEGF is not an angiogenic factor, because VEGF is abundantly expressed in not only cancers but also precancerous lesions and their originating tissue. Recently, we showed that platelet-derived growth factor-AA (PDGF-AA)/p70S6K signal transduction pathways in nonendothelial mesenchymal cells (NEMCs; fibroblasts and vascular smooth muscle cells) was essential for therapeutic and tumor angiogenesis. The endogenous expression of VEGF is regulated and maintained by NEMCs and tumor cells via the autocrine system of the PDGF-AA/p70S6K pathways. The PDGF-AA/VEGF axis, therefore, may be a ubiquitous autocrine system for enhancing angiogenic signals, and PDGF-AA, and its related pathways could be a more efficient target of angiogenic therapy for cancers than VEGF and its pathways.

On the other hand, transforming growth factor-beta (TGF-beta) is multifunctional polypeptides that regulate several functions, including cell growth and angiogenesis. The growth-inhibiting properties of TGF-beta have gained much attention into its role as a tumor suppressor. There is, however, now increasing evidence that TGF-beta switches roles, from tumor suppressor to tumor promoter, as the tumor progresses. Given the integral role of TGF-beta in the tumor progression, it follows that TGF-beta signaling offers an attractive target for cancer therapy. Interestingly, our recent independent study revealed that TGF- β inhibits VEGF expression upregulated by PDGF-AA/p70S6K pathways (unpublished data), suggesting that TGF-beta may be a key regulator of angiogenic switch. Importantly, this hypothesis implies several possibilities as follows; 1) TGF-beta is an attractive molecular marker for selective sensitivity to rapamycin, that is a specific inhibitor of p70S6K via reducing the activity of target of rapamycin; 2) A combination therapy of anti-TGF-beta and anti-PDGF-AA/p70S6K signaling may be efficient target of antiangiogenic therapy for cancers. More understanding of pathophysiology and mechanism of angiogenic switch will allow us to develop clinically applicable strategies in the near future.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：外科学、腫瘍学

科研費の分科・細目：外科系臨床科学・外科学一般

キーワード：腫瘍血管新生、TGF- β 、VEGF、FGF-2、angiogenic switch、PDGF-AA

1. 研究開始当初の背景

TGF- β は血管新生に必須の分子であり、主に血管の成熟性に関与していることが示唆されている。申請者は、FGF-2による機能的血管新生のメカニズムについて報告してきているが、FGF-2/PDGF-AA/p70S6K システム依存性の VEGF、HGF の発現誘導が、TGF- β の刺激により強力に抑制されることを見出している。TGF- β は血管内皮細胞やさまざまな上皮系細胞に対しては、増殖抑制活性ならびにアポトーシス促進作用を示すことが知られており、血管新生において、血管の成熟性に関与するのみならず、血管新生の比較的早期の段階にも関与している可能性が考えられる。

2. 研究の目的

TGF- β のまだ解明されていない PDGF-AA/p70S6K に対する制御機構、生物学的

意義を検討し、腫瘍血管新生に対する PDGF-AA/p70S6K 系、または TGF- β をターゲットとした治療薬への臨床応用に展開するための基礎研究を行うものである。

3. 研究の方法

PDGF-AA/p70S6K による VEGF、HGF 発現亢進システムに対する TGF- β の作用を検討することにより、マウス虚血下肢モデルを用いた血管新生における TGF- β 発現、機能の解明、in vitro、マウス腫瘍移植モデル、ヒト手術標本を用い、腫瘍血管新生、angiogenic switch における TGF- β の役割について検討を行った。

4. 研究成果

TGF- β は FGF-2 依存性の VEGF 発現に対し抑制作用を認め、さらに FGF-2 依存性の HGF 発現も抑制し、TGF- β は PDGF-A/p70S6K 経路に

対し抑制作用があることが示唆された。また、TGF- β 依存性に VEGF 発現亢進作用を認めるが、TGF- β 依存性の HGF 発現亢進作用は認められず、さらに各種シグナル阻害剤処置の結果より、PDGF-A/p70S6K に非依存性の VEGF 発現経路が関与している可能性が示唆された。また Rapamycin は MCF-7 の VEGF 発現抑制による直接的な作用を介し、抗腫瘍効果に関与している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

①Regulation of the expression balance of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 by Shh and FGF-2. Fujii T, et al. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2010;46:487-91. 査読あり

②An autocrine linkage between matrix metalloproteinase-14 and Tie-2 via ectodomain shedding modulates angiopoietin-1-dependent function in endothelial cells. Onimaru M, Yonemitsu Y, Suzuki H, Fujii T, Sueishi K.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010; 30:818-26 査読あり

③Implication of Extracapsular Invasion of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer: Prediction of Nonsentinel Lymph Node Metastasis.

Fujii T, et al. World J Surg. 2010;34:544-8. 査読あり

④Thickness of subcutaneous fat as a strong risk factor for wound infections in elective colorectal surgery: impact of prediction using preoperative CT.

Fujii T, et al. Dig Surg. 2010;27:331-5 査読あり

[学会発表] (計 1 件)

①MCF-7 に対する Rapamycin の VEGF 発現抑制による直接的抗腫瘍効果

第 18 回日本乳癌学会学術総会 2010. 6. 24

藤井孝明 北海道・札幌市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤井 孝明 (FUJII TAKAAKI)

群馬大学・医学部・助教

研究者番号：40507331