

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：32612
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2010～2011
 課題番号：22791498
 研究課題名（和文） 腎癌肺転移における転移形成前の微小環境に着目した転移制御機構

研究課題名（英文） The inhibition of lung metastasis of renal cell carcinoma by the regulation of premetastatic niche

研究代表者

金子 剛 (KANEKO GOU)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：20445266

研究成果の概要（和文）:

原発巣が産生する液性因子などの作用により、転移先においてマクロファージが誘導され、転移に適した微小環境（premetastatic niche）を形成している可能性が示唆された。ARB 投与による転移先の微小環境への影響は、さらなる検討が必要である。

研究成果の概要（英文）:

It was suggested that humoral factors produced from the primary cancer lesion induced macrophage and formed premetastatic niche where was suitable for the metastasis. Further evaluation was needed about the effect of ARB to microenvironment of metastatic lesion before tumor metastasis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：腎癌、転移、微小環境

1. 研究開始当初の背景

近年、転移の機序が徐々に解明され、腫瘍

周囲や転移先の宿主微小環境の重要性が報告されている。腫瘍の増大、浸潤には血管新

生が必要であり、血管新生阻害による抗腫瘍効果が注目されている。高血圧で Angiotensin 変換酵素 (ACE)阻害剤を内服した患者で癌発生のリスクが減少したとされ (Lever et al, Lancet, 352, 179-184, 1998)、Angiotensin は renin-angiotensin (RA) 系において血圧や腎血流を制御するだけでなく、血管新生や腫瘍の成長促進に働くと報告されている。Angiotensin 受容体は、Type 1 receptor (AT1R) と Type 2 receptor (AT2R) の 2 種が存在するが、特に AT1R が種々の腫瘍細胞に発現している (Goldfarb DA et al, J Urol, 151, 208-213, 1994、Inwang ER, Br J Cancer, 75, 1279-1283, 1997)。泌尿器科癌では当教室における研究によりマウス腎細胞癌細胞株 Renca の肺転移巣 (Miyajima et al, Cancer Res, 62, 4176-4179, 2002) において AT1R が発現していることを確認し、Renca 細胞株の肺転移が AT1R blocker (ARB) により抑制されることが明らかとなった。さらに膀胱癌細胞株 KU19-19 (Kosugi et al, Clin Cancer Res, 12, 2888-2893, 2006)、前立腺癌細胞株 C4-2 (Kosaka et al, Prostate, 67, 41-49, 2007) でも検討し、ARB が前立腺癌、膀胱癌皮下腫瘍モデルで腫瘍の増殖を抑制し、また ARB は直接の抗腫瘍効果でなく、Angiotensin に

よる VEGF 産生を阻害することにより血管新生を抑制し抗腫瘍効果を示すことを報告してきた。さらに ARB は VEGF と同様に血管新生に重要な役割を果たす IL-8 も抑制すると報告してきた (Kosugi et al, Clin Cancer Res, 12, 2888-2893, 2006)。以上より、腫瘍の増殖、転移において血管新生が重要であり、血管新生には RA 系が強く関与し、ARB は血管新生抑制の観点から臨床応用にあたり、有用な薬剤である可能性が示唆されている。

2. 研究の目的

癌の転移に関する機序が近年、徐々に解明されてきており、血中を循環している腫瘍細胞の転移巣への着床において、原発腫瘍が分泌する物質により臓器特異的転移形成前の微小環境; premetastatic niches と呼ばれる転移に適した環境が形成されることが注目されている。本研究では腎癌肺転移における premetastatic niche に着目し、ARB による血管新生抑制が転移を制御する機序を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

BALB/c マウスの腎細胞癌細胞株 (Renca) 担癌モデルと非担癌モデルに対し、肺転移を作成する。腫瘍が産生する液性因子のうち、

血管新生促進因子に着目し、ELISA 法にて相違を検討する。また両モデルの転移巣における血管新生・腫瘍細胞周囲の間質細胞を免疫組織学的に検討し、両モデルにおける Premetastatic niche の相違について検討する。

次に両モデルに ARB を投与して同様の検討を施行し、転移数、血管新生、転移巣周囲における間質の変化を検討し、血管新生抑制による Premetastatic niche の変化を検討する。

4．研究成果

(1) 腎細胞癌細胞株 (Renca)、膀胱癌細胞株 (MBT2V) を用いた担癌モデル (皮下腫瘍モデル) と非担癌モデルに尾静注し、肺転移を作成した。Renca 細胞での肺転移の作成に難渋したため、MBT2V のみを用いて検討した。MBT2V の担癌モデルでは非担癌モデルと比して多くの肺転移を認めたが、有意差は認めなかった。両群の血清を採取し、VEGF 濃度を比較検討したところ、担癌モデルにおいて有意に高かった。

(2) Premetastatic niche の組織学的検討
担癌モデルと非担癌モデルの肺組織を免疫組織学的染色 (F4/80) により比較検討したところ、担癌モデルにおいて、原発巣が産生す

る液性因子などの作用により、マクロファージが誘導され、転移に適した微小環境を形成している可能性が示唆された。さらに S100A8、S100A9、SAA3 などに着目し、Premetastatic niche につき組織学的検討を継続している。

(3) ARB 投与による転移抑制

ARB (オルメサルタン) 内服により担癌モデル、非担癌モデルのいずれにおいても肺転移が有意に抑制された。Premetastatic niche への ARB の影響について、免疫組織学的染色、Westernblot 法を用いた検討を継続している。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等なし

6．研究組織

(1) 研究代表者

金子 剛 (KANEKO GOU)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号 : 20445266