

Title	肝臓癌の腫瘍血管新生へのephrin-B1の関与について
Author(s)	福井, 浩司
Citation	癌と人. 31 P.31-P.32
Issue Date	2004-05-10
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23680
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

肝臓癌の腫瘍血管新生へのephrin-B1の関与について

福井浩司*

癌は、一般的に栄養される血管が豊富にありそれにより多くの酸素など栄養を取り入れ増大、進展していきます。近年、肝臓癌による死亡者は増加傾向にあります。肝臓癌はとりわけこの栄養血管（腫瘍血管）の豊富な癌です。腫瘍血管は、癌が血管の新生を促進させる分子（血管新生因子）を生成し、それが血管の細胞に働きかけることにより完成しますが、このようにしてできた腫瘍血管は癌の成長を促進させるだけではなく、癌の浸潤、転移のルートの役割を果たすと考えられ、癌の進行に重要な働きをしていると考えられています。現在までにVEGFなど様々な血管新生因子が発見されており、この癌の栄養の供給路を絶つため、これらの血管新生因子をターゲットに様々な治療法も検討されてきましたが、十分な効果が得られていないのが現状です。

ephrin/Ephファミリーは胎児期の脳や神経が形成されるのに重要な役割を果たすことが示されてきましたが、近年、胎児期の血管の誕生にも関与することが示唆されてきています。腫瘍が栄養血管を形成していくのと胎児期に血管が誕生していく現象は新たに血管が形成されるという面で類似している部分がありますので、我々は、肝臓癌における、ephrin-B (B1, B2, B3)の発現と、腫瘍血管新生への関与について検討しました。

まず、肝臓癌患者で手術をうけられた26例の方の手術切除組織において肝臓癌部と非肝臓癌部でのephrin-B (B1, B2, B3)の発現を比較しましたところ、ephrin-B1は26例全例において肝臓癌部に発現を認め、その発現量は非肝臓癌部に比べて有意に増加していました。一方、ephrin-B2も26例全例において肝臓癌部に発現を認めましたが、その発現量は非肝臓癌部との間に有意な差を認めませんでした。ephrin-B3

は26例中、肝臓癌部で2例、非肝臓癌部で7例にしか発現を認めず、肝臓癌の進展にはephrin-B1が重要であると思われました。

次に肝臓癌におけるephrin-B1の役割を明らかにするために、ephrin-B1をヒト肝臓癌細胞株に過剰に発現させました。このephrin-B1が過剰に発現した細胞をマウスに接種したところ、形成された腫瘍は明らかに元の細胞を接種したマウスに比べ増大しており、形成された腫瘍は腫瘍血管の数も有意に増加していました。

さらに、肝臓癌におけるephrin-B1の血管新生への関与を明らかにするため、ephrin-B1で血管内皮細胞を刺激したところ血管内皮細胞の増殖能、遊走能を共に促進させ、ephrin-B1は肝臓癌において血管新生に関与していることが明らかとなりました。

近年、神経が成長する過程でephrin/Ephファミリーと、低分子量GTP結合蛋白質のRhoAとの関係が示唆されていますが、一方このRhoAという分子は癌の転移、浸潤への関与も報告されています。そこで、ephrin-B1が過剰に発現した細胞のRhoAの活性を検討したところ元の細胞に比べ明らかに増加していました。さらにephrin-B1が過剰に発現した細胞を接種したマウスを調べてみたところ16匹中3匹に、癌の浸潤、転移を認めましたが、一方、元の細胞を接種したマウスには癌の浸潤、転移を認めず、ephrin-B1は肝臓癌の浸潤、転移にも関与していることが明らかとなりました。

以上より、我々はephrin-B1は肝臓の細胞が癌化していくにつれて癌細胞が多量に生成するようになり、それが血管の細胞に働きかけることにより血管が増加し腫瘍血管となって癌の進行を加速させると考えております。従って、今後、ephrin-B1をターゲットに様々な治療法を検討することにより、肝臓癌の撲滅につながる

と信じております。

最後になりましたが、大阪癌研究会より平成14年度一般学術助成を賜りましたことをこの紙面をお借り致しまして心より感謝申し上げたい

と思います。

*大阪大学医学部附属病院消化器内科（分子制御内科学）
平成14年度一般学術研究助成金交付者