



研究領域名 **がん微小環境ネットワークの統合的研究**

研究期間 **平成22年度～平成26年度（5年間）**

東京大学・大学院医学系研究科・教授 **みや どの こう へい**  
**宮 園 浩 平**

### 【本領域の目的】

1889年にPagetが、がんの転移に関して「Seed and soil」説を発表し、がん細胞（seed: 種）は適切な環境（soil: 土壌）でのみ転移巣を形成することができることを提唱した。以来、がん細胞の増殖にはこれを取りまく微小環境（tumor microenvironment）が極めて重要であることが指摘されて来た。がんの間質は線維芽細胞をはじめ、炎症細胞、免疫担当細胞、血管、リンパ管に加えて結合組織が存在して特徴的な微小環境を構築している。「がんには個性がある」と言われるように、がんをとりまく微小環境もきわめて多様である。がんの増殖・浸潤・転移のしやすさは、がん細胞自体のもつ特性のみならず、がん細胞と微小環境との相互関係が深く関わっている。しかしがん微小環境の重要性が注目されているにも関わらず、これを多角的かつ統合的にアプローチしようという試みはなされてこなかった。がん微小環境に関する研究には多様なバックグラウンドを持った研究者が結集することがきわめて重要である。

こうした研究者が密接な連携のもとに研究を行うことによって新たな展開が生まれ、学術的にも飛躍的な発展が望まれると期待されることから本領域の設定を提案するに至った。

### 【本領域の内容】

**がん微小環境のダイナミズム**：がん微小環境はがんの進展とともにダイナミックに変動している。このことからがんの悪性化に伴う微小環境細胞のgeneticおよびepigeneticな変化を最新のゲノム科学の技術を駆使して探求し、がん細胞との相互作用を明らかにする。また生体材料学の技術を駆使して人工がん微小環境を作成し、がんと微小環境の相互作用について研究を行う。

**がん幹細胞と微小環境**：がん幹細胞(Cancer stem cell)は、自己複製能を持つと同時に多様な細胞に分化する能力を持つ。またがん幹細胞は抗がん剤や放射線治療に抵抗性を持つなどの特徴を持ち、がんの根本的治療における重要性が大きく注

目されている。そこでがん幹細胞の幹細胞性を維持する分子機構を微小環境細胞との相互作用から検討する。

**血管・リンパ管新生研究の新展開**：がんの浸潤・転移には腫瘍血管・リンパ管新生が極めて重要である。VEGFを標的としたがん治療は一定の効果を得られるものの、その効果は一過性であることから、新たな抗血管新生療法の開拓が望まれている。本研究では新規の血管新生抑制因子や転写因子、細胞外マトリクス分解酵素の作用を中心に腫瘍血管・リンパ管新生の役割に関する研究を行う。

**転移の分子機構と治療戦略**：本研究では自然転移モデルを用いて新規の転移関連遺伝子を明らかにし、その作用機構の解明を行う。また生体イメージングの技術を駆使し、低酸素に伴う腫瘍組織で起こる種々の反応を明らかにし、新たながん治療法の開発に向けて研究を行う。さらに肺がんにおける抗がん剤に対する耐性獲得に関連した微小環境構成細胞の特性の変化に着目し、薬剤耐性の効果的な制御法の開発を目指す。

なお、本研究は新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動（がん支援活動）」との密接な連携のもとに研究を行う。

### 【期待される成果】

本領域の研究はがん微小環境の各々の側面を単一的な視点からアプローチするのではなく、様々な最新技術を駆使し、得られた結果を統合的に捉えることにある。本研究領域におけるがん微小環境に関する理解は、がん幹細胞や転移などを標的とした全く新しい治療法の開発へと発展することが期待される。同時に、発生の際の形態形成における微小環境の役割に関する基礎研究などにも多くの知見をもたらすことが期待される。

### 【キーワード】

がん微小環境、がん幹細胞、血管・リンパ管新生、浸潤・転移

