

血管の防御機構を解明

—腫瘍に対する新たな治療法の開発につながる成果—

キーワード：血管の維持機構、炎症、腫瘍、腸内細菌、腫瘍血管阻害

【研究成果のポイント】

- ◆ **血管**内皮細胞(※1)には、炎症性サイトカイン(※2)が引き起こす細胞死から血管を守る「血管の防御機構」が存在することを明らかにした。
- ◆ この防御機構は、**腸内細菌**によって生産誘導される炎症性サイトカインから腸と肝臓の血管を守る機構でもあった。
- ◆ さらにこの機構は、肺炎や筋炎などの炎症が生じた際に、血管を壊さずに正常に炎症反応を引き起こす仕組みであることを解明した。
- ◆ **腫瘍**の増大には、栄養を届ける血管が必要なので、今回解明した血管の防御機構を阻害して、腫瘍血管を破壊することで、新たながんの治療法の開発につながる可能性がある。
- ◆ 全身の臓器を支えるこの血管の防御機構の解明は、将来的に**老化**による臓器機能低下の予防や、臓器の**恒常性維持**と**修復機構**の解明に結び付くことが期待できる。

❖ 概要

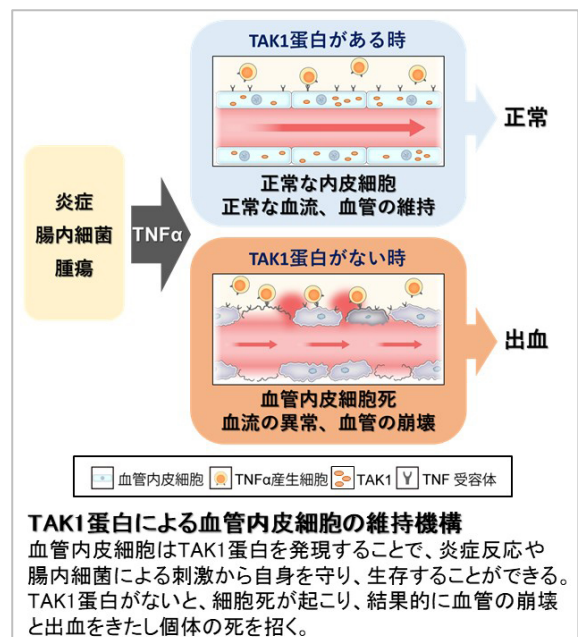
大阪大学微生物病研究所の内藤尚道助教、高倉伸幸教授(IFReC 兼任)らの研究グループは、血管の内腔を覆う**血管内皮細胞**が、**腸内細菌**や炎症によって分泌が誘導される炎症性サイトカインから自分自身を守り、「細胞死」を防ぐ仕組みを明らかにしました。

これまで、血管内皮細胞に自分自身を積極的に守る仕組みが存在することは知られていませんでした。

本研究成果により、血管を正常に保つための仕組みの一端が明らかになるとともに、血管を壊すことが治療に結び付くがんなどに対しては、新たな治療法の開発につながることを期待されます。

❖ 研究の背景

全身に張り巡らされている血管は、酸素や栄養分を体の隅々に届けるだけでなく、組織に損傷や炎症などの異常が生じた際には、その部位に炎症細胞(※3)を動員することにより、組織の修復を促進します。この過程で、血管の内腔を覆う血管内皮細胞は、炎症性サイトカインの一つである TNF α (※4)により活性化し、炎症細胞の血管外への遊走を助け、正常に炎症反応を惹起する役割を担っています。一方、この TNF α は多彩な機能を持つ因子として知られており、細胞の種類によっては、「細胞死」を誘導することが報告されています。しかし、血管内皮細胞がどのようにして TNF α が誘導する「細胞死」から逃れているのかについては全く分かっていませんでした。本研究では、全身の血管内皮細胞で高発現しているタンパク質の一つであるにも関わらず、血管内皮細胞での機能がよく分かっていなかった TAK1(※5)という分子に着目して、血管内皮細胞が如何にして「細胞死」を逃れ、血管の機能を保っているかという謎の解明を目指して研究に取り組んできました。



❖ 本研究成果と意義

- 本研究成果により、血管内皮細胞において TAK1 が TNF α により引き起こされる細胞死を阻止し、細胞を守っていることが明らかになりました。このように、**血管が自分自身を保つための維持機構**が存在することはこれまで知られていませんでした。全身の臓器は血管により支えられているので、臓器の恒常性維持と修復を理解する上でも重要なメカニズムであると考えられます。
- さらに TAK1 は、**腸内細菌**が誘導する TNF α の刺激からも腸と肝臓の血管を守っていることがわかりました。これは腸内細菌から腸と肝臓の血管を守る仕組みであり、腸内細菌と共生するために必要なメカニズムだと考えられます。
- **老化**に伴って全身で軽度な炎症反応や、腸内細菌の異常、そして血管と血管内皮細胞の障害が生じることが知られています。今後老化によるこれらの変化の分子メカニズムの解明に向けた研究に対しても貢献できることが期待されます。
- 特に腫瘍では、この「血管の防御機構」を阻害することで腫瘍血管を破壊し、腫瘍への血流を遮断して**腫瘍**の増大を抑制することができます。今後「血管の防御機構」を標的とした新たながん治療の開発につながる事が期待できます。

❖ 用語説明

※1 血管内皮細胞

全身の血管の内腔を覆う扁平で薄い細胞。血液と周囲の組織との間での細胞移動や、栄養素や老廃物、酸素や二酸化炭素などの物質交換を担っている。加齢や糖尿病、高血圧などが原因で機能低下をきたし動脈硬化を引き起こす。

※2 炎症性サイトカイン

主に免疫細胞から分泌され他の細胞の機能に影響を与える細胞間の伝達物質をサイトカインという。サイトカインには多くの種類が存在し、免疫、炎症、細胞増殖、細胞死など様々な機能に関与する。その中で IL-1 や IL-6、TNF α 等の炎症反応を引き起こすサイトカインを炎症性サイトカインと呼ぶ。

※3 炎症細胞

炎症が起きている場所に浸潤する細胞の総称。好中球、単球、リンパ球、好酸球などの血液細胞が主体となる。

※4 TNF α (Tumor necrosis factor alpha)

腫瘍壊死因子とも呼ばれる炎症性サイトカインの一つ。腫瘍に対して出血性の壊死を誘導する因子として発見されたが、最近では炎症や免疫の誘導や細胞死の誘導など様々な機能を持つことが知られている。関節リウマチや乾癬などの疾患の発症にも深く関与する。

※5 TAK1 (Transforming growth factor beta-activated kinase 1、別名 MAP3K7)

細胞内情報伝達を担うタンパク質の一つ。多くの細胞で発現しており、TGF β や BMP、TNF α 、IL-1 など様々なサイトカインによるシグナル伝達に関与し、炎症反応や免疫反応、細胞死など生体にとって重要な現象に関与する。

研究の解説

❖ 研究の背景

血管は全身に張り巡らされ、血液を全身に送り、生命の維持に必須の役割を果たしています。血管は内腔を覆う血管内皮細胞と、その周囲を取り囲む壁細胞から構成されています。血管内皮細胞は血管の構成要素となるだけでなく、血液と組織が酸素や栄養素などの物質交換を行う場として働き、さらには様々な生理活性物質を産生して組織や臓器の機能を維持する働きがあります。また、組織に損傷や炎症などの異常が生じた際には、その部位に炎症細胞を動員することで、組織の修復を促進します。この過程で、血管内皮細胞は、炎症性サイトカインの一つである TNF α により活性化されて、炎症細胞の血管外への遊走を助け、正常に炎症反応を惹起する役割を担っています。この TNF α は多彩な機能を持つ因子として知られ、細胞の種類によっては、「細胞死」を誘導することが知られています。しかし、これまでどのようにして内皮細胞が TNF α によって誘導される「細胞死」から逃れているか分かっていませんでした。本研究では TAK1 という分子に着目して、血管内皮細胞が如何にして「細胞死」を逃れ、血管の機能を保っているのか、そのメカニズムの解明を目指して研究に取り組んできました。

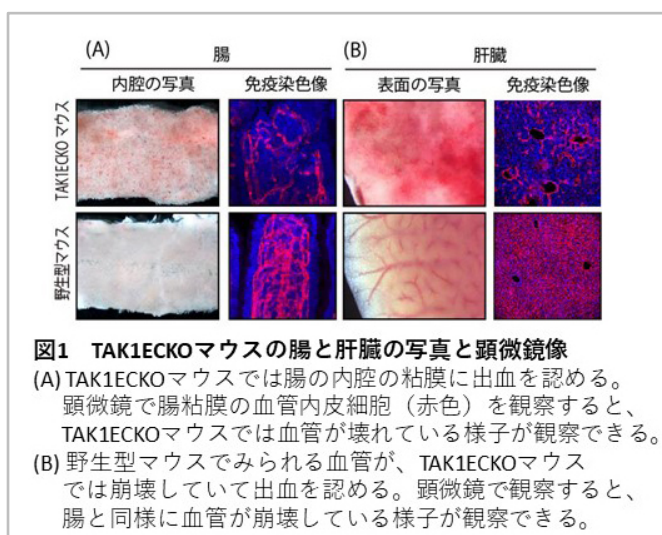
❖ 本研究の内容

TAK1 は、これまでに胎生期に血管が正常に発達するために重要であることが知られていましたが、成体の血管における機能は不明でした。そこで成体の血管、特に血管の内腔を覆う血管内皮細胞における TAK1 の機能解析を行うため、全身の血管内皮細胞でタモキシフェンという薬剤を投与したときにのみ TAK1 遺伝子を欠損させることができるモデルマウス（以降このモデルマウスを TAK1ECKO マウスと呼ぶ）を作製して解析を行いました。

TAK1ECKO マウスにタモキシフェンを投与し血管内皮細胞の TAK1 遺伝子を欠損させると、驚くことに薬剤投与後わずか 11 日で、すべてのマウスが著明な貧血を伴い死亡することが分かりました。このマウスの

全身の血管を調べた結果、腸と肝臓の血管が崩壊し、出血を起こすことが死因であることが分かりました(図1)。成体の血管内皮細胞のたった1つの遺伝子を欠損するだけで、急激に個体の死を引き起こすという現象は、これまでほとんど知られていませんでした。詳細にそのメカニズムを調べると、血管内皮細胞がアポトーシスという細胞死を起こすことにより、血管の構造が崩壊して出血することが分かりました。

では、なぜ全身の血管内皮細胞で TAK1 を欠損させているにも関わらず、腸と肝臓の血管だけが崩壊するのか原因を調べました。その結果、この2つの部位の血管内皮細胞の細胞死には、腸内細菌が関与していると



の結果が得られました。腸では、常在する腸内細菌が免疫細胞を刺激して、炎症性サイトカイン TNF α の分泌を促しています。血管内皮細胞の TAK1 がないと、この TNF α により腸の血管内皮細胞は細胞死を起こし、血管が崩壊して出血することが分かりました(図2と概要の図)。肝臓の血管内皮細胞も同様に、腸内細菌によって肝臓の免疫細胞が活性化し、TNF α が分泌されることで細胞死が生じていました。これは見方を変えれば、腸内細菌から腸と肝臓の血管を守る仕組みであり、腸内細菌と共生するために必要なメカニズムだと考えられます。

腸と肝臓以外の部位では、血管内皮細胞の TAK1 がなくても通常は異常を認めませんでした。肺炎や筋炎などで炎症が生じて TNF α が分泌されると、腸や肝臓と同様に、血管の崩壊と出血が起こりました(図3)。血管内皮細胞の TAK1 は炎症が生じた際、血管を壊さずに正常に炎症反応を引き起こさせ、血管を守るために必要であることが分かります。

本研究結果を応用すると腫瘍の治療につながることを期待できます。腫瘍の増大には、栄養を届ける血管が必要で、腫瘍の増大とともに新しく腫瘍血管が形成されます。腫瘍血管内皮細胞の TAK1 を阻害すると、腫瘍血管内皮細胞は細胞死を起こし、腫瘍血管も崩壊します。腫瘍血管が壊れると腫瘍細胞に栄養が届かなくなり腫瘍細胞も死ぬため、この「血管の防御機構」を標的とすることで、腫瘍に対する新たな血管阻害療法の開発につながることを期待されます(図4)。

本研究の結果により、血管を防御する機構が初めて明らかになりました。この機構は腸内細菌とヒトが共生するために必須のメカニズムであり、怪我や感染症などで炎症が生じた際に、正常に炎症反応を引き起こさせるために必要な仕組みでもあります。今後、老化や生活習慣病における血管障害のメカニズムの解明にもつながることが期待されます。また、がんに対する新たな治療標的となることも期待されます。

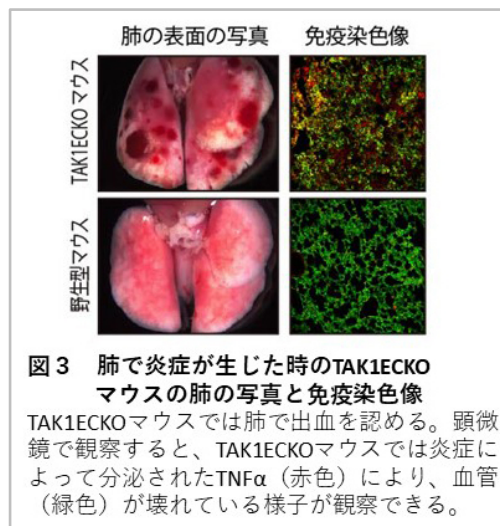


図3 肺で炎症が生じた時のTAK1ECKOマウスの肺の写真と免疫染色像

TAK1ECKOマウスでは肺で出血を認める。顕微鏡で観察すると、TAK1ECKOマウスでは炎症によって分泌されたTNF α (赤色)により、血管(緑色)が壊れている様子が観察できる。

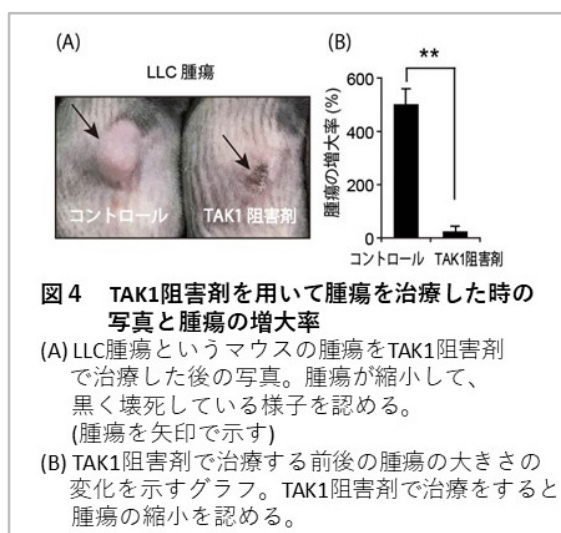


図4 TAK1阻害剤を用いて腫瘍を治療した時の写真と腫瘍の増大率

(A) LLC腫瘍というマウスの腫瘍をTAK1阻害剤で治療した後の写真。腫瘍が縮小して、黒く壊死している様子を認める。(腫瘍を矢印で示す)
 (B) TAK1阻害剤で治療する前後の腫瘍の大きさの変化を示すグラフ。TAK1阻害剤で治療をすると腫瘍の縮小を認める。

❖ 掲載論文

雑誌: Developmental Cell, 1月11日午前1時(日本時間)にオンライン掲載

論文タイトル: “TAK1 Prevents Endothelial Apoptosis and Maintains Vascular Integrity”

「TAK1は血管内皮細胞の細胞死を防ぎ血管の恒常性を維持する」

著者: Hisamichi Naito*, Tomohiro Iba, Taku Wakabayashi, Ikue Tai-Nagara, Jun-ichi Suehiro, Weizhen Jia, Daisuke Eino, Susumu Sakimoto, Fumitaka Muramatsu, Hiroyasu Kidoya, Hiroyuki Sakurai, Takashi Satoh, Shizuo Akira, Yoshiaki Kubota, Nobuyuki Takakura. *Corresponding authors.