

## がん幹細胞の血管ニッチと血管新生

## Vascular Niche for Cancer Stem Cells and Angiogenesis

高倉伸幸

Nobuyuki Takakura

大阪大学微生物病研究所・情報伝達分野

**要旨** 血管は酸素、養分、そして免疫細胞の供給という基本的な機能以外にも、近年組織形成や組織の維持機構にも関わるということが判明してきた。すなわち、種々の組織において、組織の幹細胞の自己複製や未分化性を維持する生態学的適所、いわゆるニッチを血管が提供するという概念である。正常組織に限らず、がん組織においてもがん幹細胞のニッチは血管であることが判明してきている。すなわち、血管形成や血管の維持における分子機序の解明は、組織再生やがん治療における新しい治療概念の創出に重要であると考えられる。近年、血管新生の過程において少なくとも3種類の内皮細胞が機能していることが判明してきている。このことは、血管新生においても、幹細胞システムが機能しているのではないかということが示唆されてきている。

キーワード：血管内皮細胞、血管ニッチ、がん幹細胞

## 1. はじめに

「血管」は文字どおり血液が流れる管であり、組織細部にわたり養分や酸素を運搬する、我々の体の構成組織として極めて重要な器官の一つである。種々の生活習慣や遺伝的環境要因に伴い生じる血流・血管内環境因子の変化に対して、その影響を直接受けるのが、血管内腔面を被覆する血管内皮細胞であり、この細胞の障害が血管狭窄・梗塞性変化を引き金とする虚血性疾患など、様々な疾病をヒトにもたらすのは周知である。また虚血性変化については、組織における新たな血管の成長の限界が、病態の悪化をもたらすのとは逆に、腫瘍や慢性炎症では、無秩序に継続する新規栄養血管の増加が病態悪化の要因となる。このように、血管の構造維持の破綻を含めて、血管形成が病態の進行に関与するものは総称して血管病と呼ばれるようになってきており、病態に応じた血管異常の是正により、特に血管新生を制御して病状を改善する治療法の開発が進められてきている。そのためにも、血管がどのように形成され、そして維持されているのか、その本質を解明することが重要である。また、近年、血管の酸素養分の運搬という基本的な機能に加え、血管領域で、組織の幹細胞の維持がなされるという、いわゆる血管ニッチ (perivascular niche) の概念が創出してきている。そこで本稿ではがん幹細胞の血管ニッチに関する最近の知見と、血管新生の新しい概念について概説する。

## 2. 正常組織における幹細胞の血管ニッチ

組織形成の理解において、幹細胞の自己複製や維持を支持

する生態学的適所、いわゆるニッチの解析が非常に重要である。そして、種々の臓器や器官において、組織特有の幹細胞がどこに局在しているのかに関して解析が進められてきている<sup>1)</sup>。我々は、まず比較的その表現型の明確になっている造血幹細胞に焦点をあて、発生初期からその局在を解析してきた。その結果、マウスでは、胎生9.5日目の臍腸間膜動脈の血管内皮細胞に接する様式で造血幹細胞が自己複製する現場を発見した。そして、この幹細胞のニッチ形成には、造血幹細胞に発現する Tie2 受容体の活性化を介した、インテグリンの活性化が必要であることを突き止めた<sup>2)</sup>。そして他のグループも同様に、胎生10-11日目の胎盤の血管領域で造血幹細胞が自己複製することを報告してきている<sup>3)</sup>。しかしながら、出生後、造血は主に骨髄内で生じるが、この骨髄においては二つのニッチ領域が存在することが知られてきた。一つは骨髄に存在する骨芽細胞近傍の骨芽細胞ニッチである<sup>4,5)</sup>。Bone morphogenic protein (BMP) の受容体である BMP type 1 受容体を欠損させると、Nカドヘリンを発現する骨芽細胞の増殖が誘導される。そうすると、造血幹細胞の絶対数も骨髄内で増加する。一方、骨芽細胞ニッチでは、造血幹細胞上の Tie2 が強く活性化を受け、造血幹細胞は骨芽細胞と強固に接着して休眠期に入る。したがって、骨芽細胞ニッチは、造血幹細胞のプールサイズを規定して、幹細胞のむやみな増殖を抑制する機能を有すると考えられる。そして、もう一つのニッチがやはり血管領域であり、骨髄に特徴的な洞様血管近傍に自己複製する造血幹細胞が観察される<sup>6)</sup>。洞様血管では、血管内皮細胞近傍の細網細胞 (reticular cell) が造血幹細胞と接着するとの報告もあり、造血幹細胞と血管内皮細胞の直接の接着に関しては不明であるが<sup>7)</sup>、成体においても、胎児と同様に、血管ニッチが造血幹細胞の自己複製領域として同定されてきた。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1  
TEL: 06-6879-8316; FAX: 06-6879-8314  
2011年2月12日受付

造血幹細胞ニッチの同定に加えて、血管内皮細胞による造血幹細胞の自己複製誘導機構に関しても明らかにされつつある。従来より、造血幹細胞と血管内皮細胞の共培養により、造血幹細胞が増殖することは報告されてきていた<sup>8)</sup>。しかし、元来、血管内皮細胞は試験管内で維持の困難な細胞であり、その維持のためには、牛血清や種々の成長因子の添加が必要である。血管内皮細胞が維持される条件で造血幹細胞を培養すると、血管内皮細胞のための成長因子や血清が、造血幹細胞に直接作用することも考えられ、内皮細胞からの直接の作用が判断しにくい状況となる。しかし、最近 Rafii らの研究グループは、血管内皮細胞にアデノウイルスの early region 4 を遺伝子導入することにより、内皮細胞の Akt シグナルを恒常的に活性化させ、初代培養の内皮細胞が無血清および成長因子の添加無しの条件で培養できるシステムを開発した<sup>9)</sup>。この条件で造血幹細胞を共培養することにより、血管内皮細胞における Akt シグナルが内皮細胞で fibroblast growth factor2 (FGF2), BMP4, Angiopoietin-1 (Ang1) などの発現を亢進させることで、造血幹細胞の増殖を誘導することを報告している。一方、恒常的活性型の c-raf で内皮細胞を活性化して、MAPK を活性化させた条件で造血幹細胞を、共培養させると、造血幹細胞の分化因子である Ang2 や interleukin (IL) 6 の発現が亢進して細胞分化の方向に運命決定されることが示された。この報告以前に、我々も同様の実験を行い、骨芽細胞を無血清条件で培養し、骨芽細胞の生存の為に添加する成長因子により造血幹細胞の増殖と分化が左右されることを報告してきた。つまり、骨芽細胞を epidermal growth factor (EGF) の存在下で培養し、造血幹細胞を共培養すると造血幹細胞を含め、造血前駆細胞の無尽蔵な増殖が誘導され、一方 EGF のかわりに FGF2 を使うと、造血幹細胞の分化が誘導される。EGF の直接的な作用を否定するために、恒常的活性型の erbB2 を骨芽細胞に導入しても、やはり造血幹細胞の増殖が誘導される<sup>10)</sup>。つまり、骨芽細胞であっても、それを刺激する外来性因子によって、造血幹細胞の増殖、分化を左右しうることを証明した。これらの事から、骨芽細胞ニッチであっても、血管ニッチであったとしても、近傍に存在する造血幹細胞の自己複製および細胞分化は、このニッチに対して働く環境因子が、その振り分けを行っているものと考えられる。この振り分けに左右する環境因子の同定が、ニッチ領域における幹細胞の幹細胞性維持の機構の解明に重要であり、成長因子をはじめ、ニッチ形成に重要と考えられている、細胞外マトリックスの作用を含めての解析が必要とされる<sup>11)</sup>。

### 3. がん幹細胞の血管ニッチ

近年、血管ニッチの概念は、造血幹細胞以外にも種々の組織にわたって解析がなされてきている。生理的な神経幹細胞の増殖が血管領域で誘導されるという報告とともに<sup>12)</sup>、脳腫瘍のがん幹細胞も同様に血管領域をニッチとしているという報告がなされた<sup>13)</sup>。我々の解析においても、固形癌のがん幹細胞は、腫瘍の周辺領域の血管近傍に局在することが判明し

てきた。正常の幹細胞が、胎児期では活発に自己複製するのに対して、成体では休眠期に入る。前述のように、成体で幹細胞が休眠期に入るのは、幹細胞のプールサイズの制限のためである。しかし、がん組織では、このような幹細胞のプールサイズの規制がないために、休眠期にはいるものは少ないと考えられる。そこで、胎児期の幹細胞に利用されている細胞増殖機構は、がん幹細胞でも利用されているとの仮説のもと、胎児期の造血幹細胞に発現して、成体の休眠中の造血幹細胞に発現していない分子の単離を進めてきた。単離された分子のなかでは、PSF1 という、酵母では DNA 複製因子として機能する分子の発現が増殖中の幹細胞に特異的に高発現することが判明した。ほ乳類における PSF1 の機能は詳細ではないが、ノックアウトマウスの解析結果、いわゆる全能性幹細胞である epiblast の増殖に必須であることが判明した<sup>14)</sup>。また、PSF1 のヘテロ欠損マウスを用いた解析から、PSF1 のアリルが一方でもないと、骨髄抑制後の骨髄回復期における急速な造血幹細胞の増殖に障害が生じることが判明した<sup>15)</sup>。つまり、この PSF1 は、少なくともほ乳類においては未熟な幹細胞レベルでの細胞増殖に必須であることが判明した。

PSF1 のヒト固形癌組織における発現細胞の局在は極めて特徴的であった<sup>16)</sup>。我々の解析した限り、肺がんや食道がんにおいて、図 1 にみられるように、PSF1 発現細胞は、腫瘍周囲の CD31 に染色される血管近傍で群れをなしている。よく観察すると、PSF1 が内皮細胞と直接接着するのではなく、間葉系細胞の周りに存在していることが分かる。このような腫瘍周囲の血管の近傍に存在している、PSF1 を強く発現するがん細胞ががん幹細胞に値するものかどうか、ヒトのサンプルを使った実験は困難である。表面抗原に対しては抗体を用いてセルソーターで生細胞を回収できるが、PSF1 は細胞内蛋白であり、抗体を用いた細胞の回収が困難である。そこで、我々はマウス腫瘍細胞に PSF1 遺伝子のプロモーター制御下に GFP 蛍光蛋白を発現させることで、PSF1 遺伝子発現の高低を可視化してがん幹細胞の可視化を試みた。

近年提唱されてきているがん幹細胞を同定する判断基準は、1) 同じ表現型を有するがん細胞で、マウスから次のマウスへ連続的に腫瘍形成能が持続すること、2) マトリックスを消化して浸潤能が高いこと、3) 転移活性が高いこと、4) 遺伝子型が ES (embryonic stem) 細胞に類似する、そして、5) 抗がん剤などの治療に抵抗性を示すこと、である。我々は PSF1 プロモーター制御下に GFP を発現する腫瘍細胞をマウスに移植して形成された腫瘍組織からの細胞を用い、PSF1 を高発現する細胞は、上記の条件をすべて満たすことを証明した。ヒトでは PSF1 を高発現するがん細胞が腫瘍の周囲の血管領域に観察された。そこで、マウスの腫瘍モデルでも同様の解析を行ったところ、腫瘍中心領域でも若干の PSF1 陽性細胞は観察されるが、腫瘍周囲のやはり血管領域に圧倒的に多くの PSF1 陽性細胞が存在することが判明した。つまり、マウスの解析結果から考察して、がん組織でのがん幹細胞の局在は、固形癌の場合腫瘍周囲の血管であり、正常組織と同

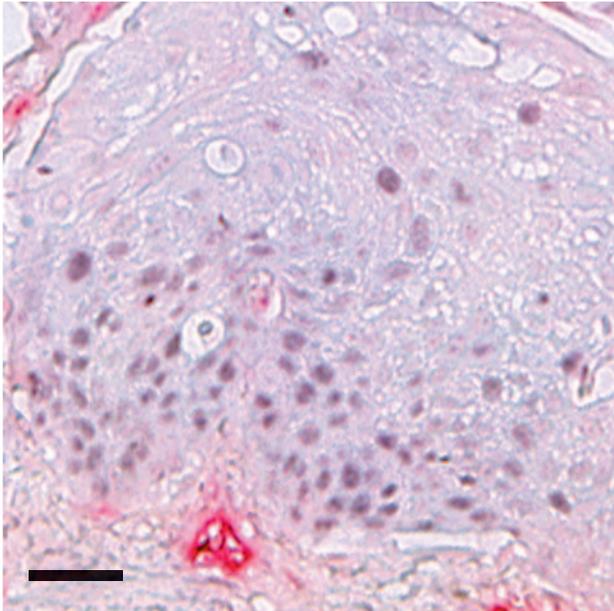


図1 PSF1を発現するがん細胞の局在

ヒト食道がん組織のPSF1を抗PSF1モノクローナル抗体で青紫に、そして血管内皮細胞を抗CD31抗体で赤色に染色した切片の写真である。PSF1を発現するがん細胞は、腫瘍周囲の血管近傍に集合していることがわかる。スケールバー(40 μm)。

様に幹細胞の血管ニッチの概念が適応できると考えられる。前述したように、グリオーマの場合、がん幹細胞が血管領域に観察されており<sup>13)</sup>、またmedulloblastomaでもがんの周囲にがん幹細胞が存在することが報告されてきている。以上から、もちろん例外は否定できないが、一般的にがん幹細胞は腫瘍周囲の血管をニッチとしていると考えられる。

#### 4. 脈管形成と血管新生

近年、血管新生を抑制することが腫瘍の増大につながる可能性があることから血管形成の分子メカニズムの解析が盛んに進められてきた。その結果、従来、単に解剖学的に記述されてきた血管形成の機構について、その分子メカニズムが明確になりつつある。そこで、ここ10数年で明らかにされてきた血管形成の制御について、その分子機序を記載する。

血管形成は脈管形成(vasculogenesis)という過程に始まる。この過程では、まず中胚葉細胞からの分化により、血管内皮細胞が発生し管腔を呈する。中胚葉からの血管内皮細胞の発生では、血管内皮成長因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)とその受容体の中でもVEGFR2(Flk1)が最も重要であり、VEGFは脈管形成期の内皮細胞の発生だけでなく、その後の内皮細胞の増殖や移動、そして管腔形成にも関連する<sup>17)</sup>。血管は内皮細胞だけで形成された管腔では、構造的に不安定であり、高い内圧にも耐えるために、外側に壁細胞と総称される血管平滑筋細胞あるいはペリサイトの裏打ちを伴う必要がある。壁細胞を伴わない原始血管叢では一様に拡張した血管が形成されるが、壁細胞化を伴うにつれ、大中小の血管径の階層性が生じる。この際、壁細胞の内皮細胞へ

の動員には、主に内皮細胞から分泌される血小板由来成長因子(platelet derived growth factor: PDGF)であるPDGF-BBが壁細胞に発現するその受容体PDGFRβを活性化し誘導する<sup>18)</sup>。内皮細胞近傍に集合してきた壁細胞はアンジオポエチン-1(Angiopoietin-1: Ang1)を分泌し、内皮細胞に発現するTie2受容体に結合して活性化し、内皮細胞と壁細胞の直接的あるいはマトリックスを介した接着を誘導し、血管構造は安定化する<sup>19)</sup>。原始血管叢において形成された余剰な血管は、間引かれなければならない(血管退縮)。その際、Ang1のアンタゴニストであるAng2が壁細胞の内皮細胞からの離脱を誘導、あるいは壁細胞化を抑制して、内皮細胞の細胞死を誘導する。血管の階層性変化や血管退縮の過程は血管リモデリングといわれ、組織の酸素や養分の需要に応じた血管の適応調節である。この血管リモデリングも広義の血管新生(angio-genesis)の範疇に入れられるが、いわゆる血管新生という言葉で表される最も代表的な血管形成の過程は、既存の血管から新しい血管分枝が伸長して血管支配領域を増やすいわゆる発芽の血管新生の過程である。

既存の血管は、内皮細胞と壁細胞が密接に接着しており、内皮細胞の無血管野への移動からはじまる血管新生が開始されるためには、壁細胞が内皮細胞から離脱することが必要である。この際に、先に記載したAng1のアンタゴニストであるAng2が内皮細胞から放出されて、Tie2を一過性に不活性化させて内皮細胞と壁細胞の接着を弱める。また、壁細胞と内皮細胞の接着だけではなく、内皮細胞同士の接着も緩める必要がある。VE-cadherinは内皮細胞同士の接着に関わり、管腔維持に非常に必須の接着因子である。一時的なVE-cadherinの機能阻害にVE-PTPというVE-cadherinの脱リン酸化酵素が働いて、血管同士の縛りがゆるみ血管新生が開始される<sup>20)</sup>。

#### 5. 血管新生にかかわる多様な血管内皮細胞

さて、従来より通説となっている血管新生の概念では、壁細胞が離脱した領域から、運動性が許容された内皮細胞を先頭に、血管が必要とされる領域に向かって、内皮細胞が増殖、移動していくが、このような内皮細胞は生化学的に単一であると考えられてきた。しかし、血管新生を生じている際に、少なくとも複数種の内皮細胞が血管形成に関わっていることが、この数年で明らかにされてきた(図2)。

一つは、移動中の内皮細胞にTip細胞とstalk細胞と呼ばれる内皮細胞が存在することである<sup>21)</sup>。Tip細胞は、分岐した血管分枝の最も先頭を移動する細胞であり、この細胞には増殖活性はないが、血管がどの方向に移動するかを決定するガイドとして機能する。そして、その後方から増殖活性のあるstalk細胞が続いて伸長して新しい血管を形成する。このTip細胞とstalk細胞の振り分けであるが、まず、内皮細胞がVEGF等のサイトカイン刺激を受けると、Notch受容体の結合因子であるDll4の分泌が高まる。VEGFの影響を受けた部分の内皮細胞でも特にDll4の分泌の高まった細胞がTip(候補)細胞となり、その近傍の内皮細胞のNotchを活性化

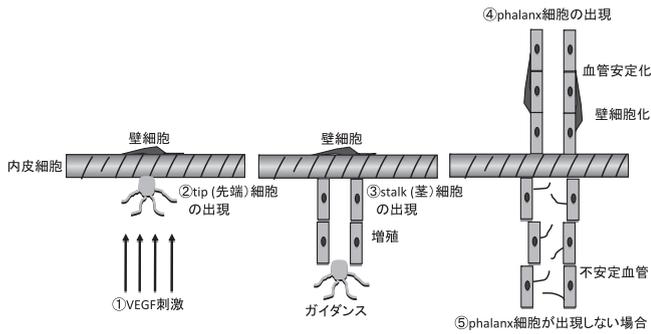


図2 血管新生を支持する多様な細胞

VEGFの刺激を受けた既存血管の内皮細胞の中からTip細胞が出現し、filopodiaという糸状突起を発現して、無血管領域から分泌されるVEGFなどの血管形成因子の豊富な領域をめざして移動する。この細胞には増殖活性はないとされる。Tip細胞の後方に出現するstalk細胞は増殖活性を有し、血管を形成しながら移動する。最終的にphalanx細胞が出現すると、壁細胞を伴う安定した血管が形成されるが、phalanx細胞が存在しないと、血管内径も一定にならず、また内腔に多くの糸状突起様構造を呈する未熟な血管が形成される。腫瘍では、この後者の血管が主に観察される。

して、VEGFR2、Flt4やneuropilin-1の発現を減弱させる(側方抑制)。そのことで、Tip(候補)細胞とは異なる表現型のstalk細胞が生じ、stalk細胞ではVEGFAに対する応答性が減弱して、Dll4の発現が減少する。そして、Tip細胞ではNotchの活性化が生じず、stalk細胞とはならずTip細胞に表現型をかえる。最初にこのTip細胞とstalk細胞の振り分けを行った後に、Tip細胞はfilopodiaという突起を発現して、無血管領域から分泌されるVEGFの豊富な領域をめざして移動する。そしてその後方から管腔を形成することのできるstalk細胞が血管を形成しながら移動していく<sup>22)</sup>。

一方、これらの細胞とは異なり、血管安定化に関わり、phalanx細胞と呼ばれる内皮細胞が血管新生過程で存在することが報告されている<sup>23)</sup>。まだ詳細な表現型の解析は進んでいないが、可溶性Flt1やVE-cadherinの発現も亢進しているといわれている。そして、血管新生の際にどのように発生して、どのように機能制御するのかはまだ不明であるが、Tip細胞を休眠させる機能を有し、この細胞によって誘導された新規血管は、内皮細胞がどれも形態が単一であり、細胞同士は隙間なく滑らかに接着して、凹凸もない。軍隊の兵士が前線で縫い目なく一列に並ぶフォーメーションをphalanxと呼ぶことから、この内皮細胞はphalanx細胞と命名された。そして、このphalanx細胞により形成された血管は壁細胞化を十分に伴い、血管透過性が制御された安定した血管であることが見いだされている。

## 6. 腫瘍血管正常化の概念

血管新生の分子機序が明らかにされつつある中、このような血管形成に関与する分子の阻害により腫瘍血管新生を抑制する治療薬が臨床的に応用されてきている。しかし、当初の期待とは異なり、血管新生抑制剤単独では、あまり抗腫瘍効果が認められないことが判明してきた。しかし、血管新生抑

制剤と抗がん剤との併用によりある程度の抗腫瘍効果が得られることが示されてきた。このことで、新しい概念が創出されてきており、それが血管新生抑制剤による腫瘍血管の正常化である<sup>24)</sup>。

腫瘍内では腫瘍細胞や腫瘍ストロマ細胞、あるいは浸潤してきた血液細胞が分泌する血管新生促進因子が過剰な状態であり、抑制因子が欠如している。そのために壁細胞を伴わない血管により無秩序な血管が構築されている。正常な血管では壁細胞の内皮細胞への接着部位がある一定の間隔で保たれており、血管はパラレルな走行性を示す。一方、がんにおける異常な血管は壁細胞の内皮細胞への接着が多く領域で欠失しており、そのために血管の走行性は乱れ、大中小血管の階層性も失われ、無秩序な血管構造を示すようになる。このような状況では血流の停滞とともに、未熟な血管からは血管透過性が亢進して、腫瘍内の浸透圧と血管内圧の差が生まれ、抗がん剤等薬剤の腫瘍組織内への浸透がうまくコントロールされていない。そこで、一旦血管新生抑制因子を投与することで、血管新生促進因子と抑制因子のバランスを平衡にし、血管構造を正常化させ、血管透過性の制御をコントロールできるような血管に誘導するという考えである。腫瘍の中の血管を正常化させるという概念は、腫瘍に酸素や養分を供給してしまうのではないかということが懸念されるという見方もある。しかし、確かに腫瘍内では透過性が抑制された状況が続くために、低酸素状態が遷延し、血管新生も持続すると考えると、腫瘍内の血管を正常化して透過性を制御するという考え方は、腫瘍増大—低酸素—血管新生—腫瘍増大…という悪のサイクルに歯止めをかけるという観点では、腫瘍血管制御の新しい治療手段として注目される場所である。

## 7. 血管ニッチを形成する血管は血管新生抑制剤に抵抗性を示す

がん組織の血管の正常化を誘導する方法論が、がんの治療に対して効果をもたらすと考えられる一方で、現行の血管新生抑制剤単独投与ではなぜ十分に血管新生を抑制できないのかが、より効率よく血管新生抑制剤で治療する方法論を獲得するには解明すべき問題点である。

現在、種々の血管新生抑制剤は、マウスの担がんモデルでは著功を示し、癌は一旦完全に抑制するものも観察される。しかし、多くの例で、癌細胞は腫瘍周囲から再発する<sup>25)</sup>。これはマウスなどを用いた腫瘍モデルでの解析から得られる知見だけでなく、臨床的にも血管新生抑制剤による治療後に、もちろん全例ではないが、腫瘍の浸潤傾向が高まる可能性が示されてきていることから窺われる<sup>26)</sup>。組織学的な観察によれば、腫瘍中心部分の血管ほど壁細胞を伴わない未熟な血管であり、腫瘍周囲は壁細胞化を伴う血管が構築されているために、血管新生抑制剤は未熟な腫瘍中心部の血管に感受性を示すからだという論理が成り立つと考えられる。

先に記載したように、腫瘍の周囲の血管領域にはがん幹細胞の局在が多い。つまり、血管新生抑制剤に抵抗性を示す血

管に、がん幹細胞がニッチを形成していると考えられ、周囲から再発浸潤誘導されるという観察結果と一致する。それでは、このような血管新生抑制剤に抵抗性の血管をどのように制御すればがん幹細胞ニッチを形成している成熟血管の破綻を誘導できるのであろうか？ もちろん、現行の血管新生抑制剤の能力が悪いという訳ではない。腫瘍の周囲にみられるような成熟血管を破綻させるほどの量の治療薬の投与を行えば、正常血管にも障害を与えることから、そこまでの量の投薬ができないのである。つまり、腫瘍内に観察される成熟血管と、正常組織の成熟血管において、どのような相違があるのかを解析し、腫瘍内の成熟血管にのみ発現するような分子を解明できれば、その分子を標的としたドラッグデリバリーを行い、腫瘍内の成熟血管にのみ薬剤を送達することで、正常血管を障害しない、画期的な治療が可能となり、がん幹細胞ニッチの破綻も可能になるかもしれない。

## 8. おわりに

がん幹細胞の血管ニッチについて、近年明らかにされてきた血管新生の分子メカニズムとともに概説した。今回記載は割愛したが、腫瘍周囲の血管の成熟過程に、造血幹細胞が関わることを示唆するエビデンスを筆者は報告してきた。つまり、造血幹細胞あるいは造血前駆細胞は、腫瘍の形成早期から腫瘍周囲に集積して、正常組織と腫瘍組織の間に形成される fibrous cap 上に多くの血管網の形成を誘導する<sup>27)</sup>。これは造血幹細胞が分泌する Ang1 による内皮細胞に対するケモタキシスであることが判明している<sup>28)</sup>。さらに、このような造血幹細胞は、骨髄球系の前駆細胞を介して、血管壁細胞様に分化転換して、血管内皮細胞の周囲に接着して、血管の構造的な安定化を誘導する<sup>29)</sup>。そして、壁細胞様細胞、造血幹細胞の分泌する Ang1 が内皮細胞からアペリンの産生を介して、内皮細胞に発現する 7 回膜貫通型の G 蛋白共役型受容体 APJ を刺激して、内皮細胞の大きな細胞塊形成を介して血管径を太くすることを見いだしてきている<sup>30)</sup>。このような造血幹細胞機能を抑制すると、腫瘍周囲の血管の成熟化を抑制できることが判明しており、この方法論を用いれば、少なくとも転移巣における血管ニッチの形成を抑制することが可能ではないかと考えられる。しかし、原発巣における成熟血管は残念ながらこの方法でも破綻させることができないことから、本文で記載したように、やはり腫瘍血管への特異的な薬剤送達システムの開発が必須であると考えられる。

## 文 献

- 1) Fuchs, E., Tumber, T. and Guasch, G.: *Cell*, 116, 769–778 (2004)
- 2) Takakura, N., Huang, X.L., Naruse, T., Hamaguchi, I., Dumont, D.J., Yancopoulos, G.D. and Suda, T.: *Immunity*, 9, 677–686 (1998)
- 3) Ottersbach, K. and Dzierzak, E.: *Dev. Cell*, 8, 377–387 (2005)
- 4) Zhang, J., Niu, C., Ye, L., Huang, H., He, X., Tong, W.G., Ross, J., Haug, J., Johnson, T., Feng, J.Q., Harris, S., Wiedemann, L.M., Mishina, Y. and Li, L.: *Nature*, 425, 836–841 (2003)
- 5) Arai, F., Hirao, A., Ohmura, M., Sato, H., Matsuoka, S., Takubo, K.,

- Ito, K., Koh, G.Y. and Suda, T.: *Cell*, 118, 149–161 (2004)
- 6) Kiel, M.J. and Morrison, S.J.: *Immunity*, 25, 862–864 (2006)
- 7) Sugiyama, T., Kohara, H., Noda, M. and Nagasawa, T.: *Immunity*, 25, 977–988 (2006)
- 8) Li, W., Johnson, S.A., Shelley, W.C., Ferkowicz, M., Morrison, P., Li, Y. and Yoder, M.C.: *Blood*, 102, 4345–4353 (2003)
- 9) Kobayashi, H., Butler, J.M., O'Donnell, R., Kobayashi, M., Ding, B.S., Bonner, B., Chiu, V.K., Nolan, D.J., Shido, K., Benjamin, L. and Rafii, S.: *Nat. Cell Biol.*, 12, 1046–1056 (2010)
- 10) Takakura, N., Kodama, H., Nishikawa, S. and Nishikawa, S.: *J. Exp. Med.*, 184, 2301–2309 (1996)
- 11) Nikolova, G., Strilic, B. and Lammert, E.: *Trends Cell Biol.*, 17, 19–25 (2007)
- 12) Palmer, T.D., Willhoite, A.R. and Gage, F.H.: *J. Comp. Neurol.*, 425, 479–494 (2000)
- 13) Calabrese, C., Poppleton, H., Kocak, M., Hogg, T.L., Fuller, C., Hamner, B., Oh, E.Y., Gaber, M.W., Finklestein, D., Allen, M., Frank, A., Bayazitov, I.T., Zakharenko, S.S., Gajjar, A., Davidoff, A. and Gilbertson, R.J.: *Cancer Cell*, 11, 69–82 (2007)
- 14) Ueno, M., Itoh, M., Kong, L., Sugihara, K., Asano, M. and Takakura, N.: *Mol. Cell. Biol.*, 25, 10528–10532 (2005)
- 15) Ueno, M., Itoh, M., Sugihara, K., Asano, M. and Takakura, N.: *Blood*, 113, 555–562 (2009)
- 16) Nagahama, Y., Ueno, M., Miyamoto, S., Morii, E., Minami, T., Mochizuki, N., Saya, H. and Takakura, N.: *Cancer Res.*, 70, 1215–1224 (2010)
- 17) Ferrara, N., Carver-Moore, K., Chen, H., Dowd, M., Lu, L., O'Shea, K.S., Powell-Braxton, L., Hillan, K.J. and Moore, M.W.: *Nature*, 380, 439–442 (1996)
- 18) Hellström, M., Kalén, M., Lindahl, P., Abramsson, A. and Betsholtz, C.: *Development*, 126, 3047–3055 (1999)
- 19) Suri, C., Jones, P.F., Patan, S., Bartunkova, S., Maisonpierre, P.C., Davis, S., Sato, T.N. and Yancopoulos, G.D.: *Cell*, 87, 1171–1180 (1996)
- 20) Augustin, H.G., Koh, G.Y., Thurston, G. and Alitalo, K.: *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 10, 165–177 (2009)
- 21) Hellström, M., Phng, L.K., Hofmann, J.J., Wallgard, E., Coultas, L., Lindblom, P., Alva, J., Nilsson, A.K., Karlsson, L., Gaiano, N., Yoon, K., Rossant, J., Iruela-Arispe, M.L., Kalén, M., Gerhardt, H. and Betsholtz, C.: *Nature*, 445, 776–780 (2007)
- 22) Phng, L.K. and Gerhardt, H.: *Dev. Cell*, 16, 196–208 (2009)
- 23) Mazzone, M., Dettori, D., Leite de Oliveira, R., Loges, S., Schmidt, T., Jonckx, B., Tian, Y.M., Lanahan, A.A., Pollard, P., Ruiz de Almodovar, C., De Smet, F., Vinckier, S., Aragonés, J., Debackere, K., Lutun, A., Wyns, S., Jordan, B., Pisacane, A., Gallez, B., Lampugnani, M.G., Dejana, E., Simons, M., Ratcliffe, P., Maxwell, P. and Carmeliet, P.: *Cell*, 136, 839–851 (2009)
- 24) Jain, R.K.: *Science*, 307, 58–62 (2005)
- 25) Pàez-Ribes, M., Allen, E., Hudock, J., Takeda, T., Okuyama, H., Viñals, F., Inoue, M., Bergers, G., Hanahan, D. and Casanovas, O.: *Cancer Cell*, 15, 220–231 (2009)
- 26) Ellis, L.M. and Reardon, D.A.: *Nature*, 458, 290–292 (2009)
- 27) Okamoto, R., Ueno, M., Yamada, Y., Takahashi, N., Sano, H. and Takakura, N.: *Blood*, 105, 2757–2763 (2005)
- 28) Takakura, N., Watanabe, T., Suenobu, S., Yamada, Y., Noda, T., Ito, Y., Satake, M. and Suda, T.: *Cell*, 102, 199–209 (2000)
- 29) Yamada, Y. and Takakura, N.: *J. Exp. Med.*, 203, 1055–1065 (2006)
- 30) Kidoya, H., Ueno, M., Yamada, Y., Mochizuki, N., Nakata, M., Yano, T., Fujii, R. and Takakura, N.: *EMBO J.*, 27, 522–534 (2008)