助成番号　210069	５－２

研 究 成 果 報 告 書

研究テーマ（和文）	腫瘍血管を標的とした腫瘍微小環境ネットワーク制御による新規治療の開発		
研究テーマ（英文）	Development of new therapy which targets tumor blood vessels and their cell-cell interaction in the tumor microenvironment.		
研究期間	2021 年 ～ 2022 年	研究機関名　金沢大学	
研究代表者	氏名	（漢字）	内藤　尚道
		（カタカナ）	ナイトウ　ヒサミチ
		（英文）	Naito Hisamichi
	所属機関・職名		金沢大学医薬保健研究域医学系・教授
共同研究者 ＊２名をこえる場合は、【別紙追加用紙】（P3）に３人目以降を追記してください。	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		

概要（600 字～800 字程度にまとめてください。）

固形腫瘍が増大するためには、腫瘍自身を栄養する血管が必要であり、腫瘍血管を構築する主要な構成細胞である血管内皮細胞を標的とした治療法が開発されている。しかし血管内皮細胞増殖因子（VEGF）阻害剤を含め、血管内皮細胞を標的とした薬剤の効果は限定的であり、新たな治療標的の開発が望まれている。腫瘍は、腫瘍細胞だけでなく血管内皮細胞、血球細胞、線維芽細胞など多種類の細胞から構成されている。特に血球細胞は、好中球、マクロファージ、T リンパ球、NK 細胞など様々な種類の細胞が多数腫瘍内に遊走して、血管を含め、他の細胞と相互作用することが知られている。

これまで血管研究では、すべての血管内皮細胞は均等で同じ能力を持つとされ、血球細胞と内皮細胞の相互作用を理解する際も、血管内皮細胞はすべて均一であるとされてきた。我々はこのような既存の概念は必ずしも正しくなく、血管内皮細胞には細胞多様性が存在するのではないかと仮説を立て、研究に取り組み、血管内皮細胞には増殖能力という点で多様性が存在することを明らかにしてきた。

本研究では、これまでの研究成果を発展させ、血管内皮細胞の細胞多様性に着目することで、腫瘍血管内皮細胞と血球細胞が形成する腫瘍微小環境ネットワークの解明に取り組んだ。腫瘍血管内皮細胞、及び腫瘍間質細胞の 1 細胞遺伝子発現解析にて、腫瘍血管内皮細胞の細胞多様性を明らかにして、血球細胞と血管内皮細胞亜分画の細胞間相互作用を明らかにした。その結果、血管内皮細胞クラスター特異的な細胞間シグナルが認められること、そのシグナルを制御することで、腫瘍の増大を制御できる可能性が明らかとなった。今後、血管内皮細胞の細胞多様性を標的とした新たながん治療法の開発につながる可能性が考えられる。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）						
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	

英文抄録（100 語～200 語程度にまとめてください。）

Solid tumors require blood vessels to nourish themselves to grow. Now several types of drugs which target vascular endothelial cell (vEC) have been developed and currently are used in clinical practice. However, the efficacy of those drugs is limited, and the development of new therapeutic targets is desired. In this study, we focused on cellular heterogeneity of vEC to elucidate the tumor microenvironment intercellular network. Using single cell analysis, we clarified the heterogeneity of tumor vEC and cell-cell interactions between hematopoietic cell and sub-cluster of vEC. We found vEC subcluster specific cell-cell crosstalk. Targeting it controlled tumor growth. These results suggest that targeting the cellular heterogeneity of vEC could lead to the development of novel therapeutic strategies against cancer.