

2025 年 9 月 9 日

報道関係者各位

慶應義塾大学
栃木県立がんセンター
微生物化学研究所

乳がんの血管擬態の診断分子を新たに発見 —早期診断や予後予測に役立つ診断法の開発へ期待—

慶應義塾大学大学院理工学研究科の博士 1 年吉岡佑馬、同大学理工学部応用化学科の清水史郎教授、機械工学科の尾上弘晃教授らは、栃木県立がんセンターの尾島英知研究所副所長、公益財団法人微生物化学研究会微生物化学研究所第 1 生物活性研究部の川田学部長、大阪大学薬学研究科の近藤昌夫教授らと共同で、乳がんの「血管擬態^{*}」の抑制に関わる新たな遺伝子を見出しました。

乳がんは世界中で女性のがんによる死亡原因の上位を占めており、転移や悪性化の制御が課題です。本研究では、血管擬態に必須な細胞接着に着目し、接着関連タンパク質である **angulin-1/LSR^{※2}** との関係性を調べました。その結果、細胞、マウスレベルにおいて、**angulin-1/LSR** の、これまで報告されていなかった特定のアイソフォーム^{※3} のみが血管擬態形成を抑制することを明らかにしました。さらに、その結果、正常組織に比べてがん組織で、この新規アイソフォームの発現量が減少しており、がん悪性化に寄与していることが判明しました。本成果は、乳がんの血管擬態診断分子としての利用が期待されます。

本研究の成果は、2025 年 8 月 27 日に、*Journal of Biological Chemistry* 誌で公開されました。

1. 本研究のポイント

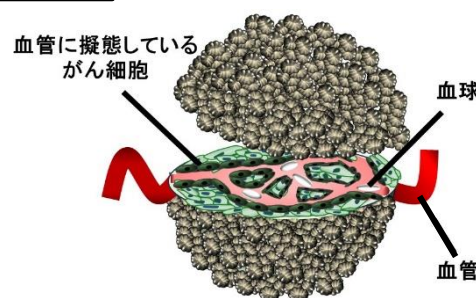
- **angulin-1/LSR** が乳がんの血管擬態を制御する機構として、上皮間葉転換(EMT)^{※4} が関係していることを見出しました。
- 細胞株および乳がん患者において、**angulin-1/LSR** の新規アイソフォームを発見し、がん悪性化への寄与度を明らかにしました。

2. 研究背景

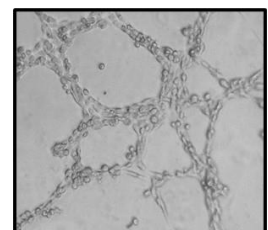
図1のように血管擬態が形成したがん組織を持つ患者では完治に至らない例が多いです[1,2]。そのため、がんの有望な治療標的とされ、世界中で盛んに研究されています。当該分野の課題としては血管擬態が実際に起きていることを示す「診断分子」が未発見なことが挙げられます。研究グループはこの問題に対し、接着関連タンパク質である

angulin-1/LSR (Ang-1)に着目しました。細胞同士をつなぎ合わせる働きを持つこのタンパク質は、血管擬態の形成に関わっている可能性があると考えられます。本研究では、Ang-1 の役割を明らかにすることで、乳がんにおける血管擬態の新規診断法や治療法の開発に繋げることを目的としました。

図1 血管擬態の模式図



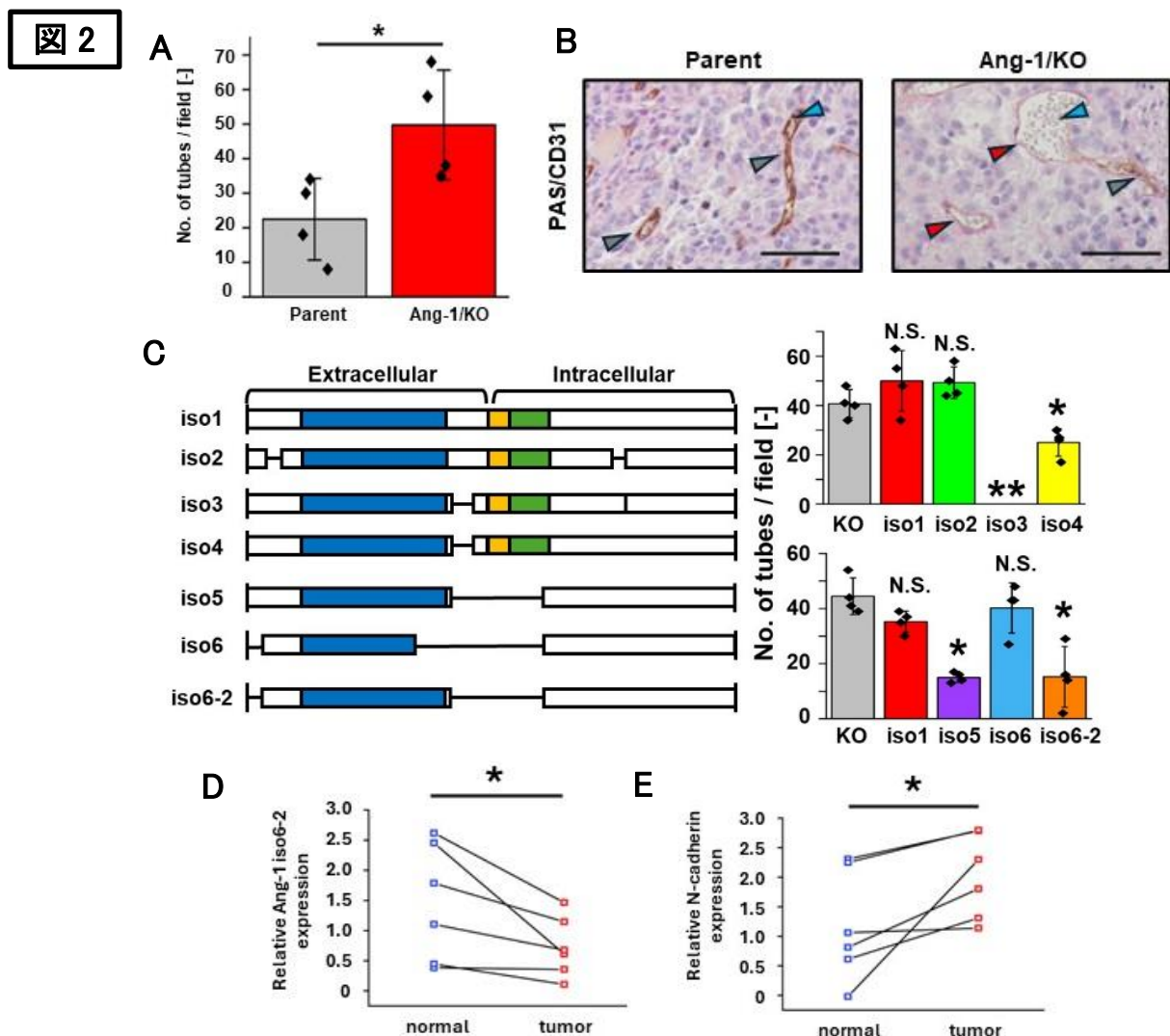
**In vitro における
血管擬態**



3. 研究内容・成果

培養細胞を使用した実験において、乳がん細胞の Ang-1 を欠損させたところ、上皮間葉転換 (EMT) が誘導され、血管擬態形成が促進されました(図 2A)。次に、これらの細胞が生体内でも血管擬態形成を促進するかを検証するため、マウスで異種移植実験をしました。その結果、Ang-1 欠損細胞から形成された腫瘍は有意に増大しました。その要因を調べたところ、血管新生(灰色矢じり)の増加ではなく、今回着目した血管擬態(赤色矢じり)の増加によるものと判明しました(図 2B)。細胞レベルおよびマウスにおける結果から、乳がんの Ang-1 が欠損すると血管擬態形成が促進することが示唆されたため、次に Ang-1 を過剰に発現させると血管擬態が抑制されるかを検討しました。

Ang-1 には複数のアイソフォームがデータベース上で報告されていましたが、本研究で用いた乳がん細胞株は新規のアイソフォーム(Ang-1 iso6-2)を発現していました。そこで、全てのアイソフォームを再発現させ、血管擬態への影響について調べると、全てのアイソフォームが血管擬態を抑制するのではなく、Ang-1 iso6-2 を含むいくつかのアイソフォームのみが血管擬態を抑制することを発見しました(図 2C)。さらに、新規アイソフォーム Ang-1 iso6-2 がヒト乳がん患者で発現しているかを検証しました。同一患者内のがん部、非がん部由来の mRNA を用いて解析すると、非がん部に比べてがん部では Ang-1 iso6-2 の発現が低下していました(図 2D)。また、Ang-1 iso6-2 の発現が減少しているがん部では、EMT が誘導されており、がん悪性化に寄与することが示されました(図 2E)。これらの結果から、Ang-1 iso6-2 は乳がんの血管擬態を調節する新しい因子であり、乳がんの診断分子としての利用が期待されることが示されました。



4. 今後の展開

本研究の成果は、乳がんにおける血管擬態を診断する新たな分子マーカーの候補を示しました。今後は、より多くの臨床サンプルで検証を進めることで、早期診断や予後予測に役立つ診断法の開発が期待されます。将来的には、Ang-1 を標的とした新しい治療法の開発につながる可能性があり、乳がんの治療成績向上に貢献できると考えられます。また、他のがん種における血管擬態との関連性も調べることで、幅広いがん治療への応用を目指します。

5. 付記

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）次世代研究者挑戦的プログラム（SPRING）（課題番号：JPMJSP2123）、および公益財団法人天野工業技術研究所などの支援を受けて行われました。

<参考文献>

- [1] Maniotis AJ, *et al.*, Hendrix MJ, *Am. J. Pathol.*, 155, 739-752 (1999)
[2] Yang JP, *et al.*, Qian CN, *Angiogenesis*, 19, 191-200 (2016)

<原論文情報>

題目：Loss of Angulin-1/LSR promotes vasculogenic mimicry and epithelial-mesenchymal transition in breast cancer

著者：Yuma Yoshioka, Chisato Nosaka, Tomokazu Ohishi, Minami Nakajima, Yumiko Ishikawa, Tomoka Toyota, Masaru Takemae, Naoto Kubota, Jumpei Muramatsu, Daisuke Tatsuda, Masuo Kondoh, Hiroaki Onoe, Jiro Ando, Manabu Kawada, Hidenori Ojima and Siro Simizu

DOI：https://doi.org/10.1016/j.jbc.2025.110635

<用語説明>

※1 血管擬態

がん細胞自らが血管様ネットワーク構造を形成する現象。血管擬態により形成されたチューブを介して、がん細胞は酸素や栄養を得ると同時に、転移を促進すると考えられています。

※2 angulin-1/LSR (Ang-1)

細胞同士が接着する際に必要なタンパク質。主に上皮細胞で高発現しています。

※3 アイソフォーム

単一の遺伝子に由来する類似した一連のタンパク質。多くの遺伝子で異なるアイソフォームを発現しています。アイソフォーム間では機能が類似する場合と異なる場合があります。

※4 EMT(上皮間葉転換)

もともと固まって並んでいた細胞(上皮細胞)が、形や性質を変えて動き回れる細胞(間葉細胞)に変化する現象。がん細胞が EMT を起こすことで、血液の流れに乗って転移しやすくなることや血管擬態形成も促進すると考えられています。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学 理工学部 応用化学科 教授 清水 史郎（しみず しろう）

TEL：045-566-1778 FAX：045-566-1551 E-mail：simizu@aplc.keio.ac.jp

慶應義塾大学 理工学部 機械工学科 教授 尾上 弘晃 (おのえ ひろあき)

TEL : 045-566-1507 E-mail : ono@mech.keio.ac.jp

栃木県立がんセンター 研究所副所長・分子病理分野長 尾島 英知 (おじま ひでのり)

E-mail : hojima@tochigi-cc.jp

微生物化学研究所 第1生物活性研究部 部長 川田 学 (かわだ まなぶ)

TEL : 03-3441-4173 E-mail : kawadam@bikaken.or.jp

・本リリースの配信元

慶應義塾広報室 (増田) TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

E-mail : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>

栃木県立がんセンター研究所・栃木がんサバイオバンク (佐藤)

TEL : 028-658-5151 (代) 内 4509 E-mail : hirosato@tochigi-cc.jp

栃木県立がんセンター <http://www.tochigi-cc.jp>

栃木県立がんセンター研究所 <https://www.tochigi-cc.jp/laboratory/>

栃木がんサバイオバンク <https://www.tochigi-cc.jp/biobank/index.html>

微生物化学研究所

TEL : 03-3441-4173 FAX : 03-3441-5811

E-mail : office@bikaken.or.jp <https://www.bikaken.or.jp>