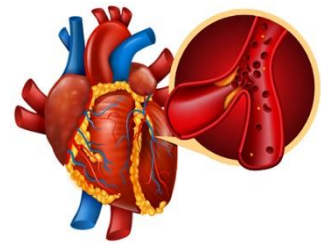


内皮バリア機能は転移の緩和に役立つ

2021年6月10日



がんの生物学:トランスクリプトミクス解析から学ぶ

ヒトさい帯静脈内皮細胞、すなわち、より一般的に知られているような HUVEC は、血管系の生理学的および病理学的過程を研究するための *in vitro* モデル系として広く利用されている。内皮細胞は血管の内側を覆い、血管新生、つまり新しい血管の形成に中心的な役割を果たしている。内皮細胞は密着結合でつながっており、血管と組織の間の防御障壁を形成し、栄養や細胞の動きを調節している。

実際、内皮細胞は癌細胞の主要な標的であるため、癌生物学において非常に興味深い。発病の過程で、がん細胞は内皮細胞に結合して可溶性因子を微小環境に放出し、内皮細胞を活性化して腫瘍に新しい血管を形成させ、その増殖を支える栄養素や酸素の豊富な血液へのアクセスを増加させる。さらに、内皮細胞間の密着結合の崩壊は、癌細胞の血管外遊出および血管を介した体の遠位部への腫瘍転移に関係している。高度なオミクスアプローチを利用して、科学者らは、より効果的な癌治療法を開発することを期待して、細胞型間の複雑な相互作用に対する本質的な洞察を得るために、*in vitro* で癌細胞とそれらを共培養することによって、HUVEC の変化を研究している。

腫瘍細胞は内皮細胞の遺伝子発現を調節する

最近、[Panら](#)は、腫瘍の浸潤と転移を緩和するための内皮とそのバリア機能の重要性を調査した論文を発表した。腫瘍細胞が内皮細胞に接着すると、内皮バリアの完全性が損なわれ、腫瘍細胞の血管新生および転移が活性化される両細胞型で変化が誘導される。しかし、腫瘍-内皮相互作用が起こったときに内皮細胞で起こる変化はまだ不明である。内皮細胞内の変化を特異的に見るために、著者らは、Lifeline のヒトさい帯静脈内皮細胞(HUVEC's)および前立腺腫瘍細胞株 PC-3M を用いた *in vitro* 共培養モデル系を利用して、内皮への腫瘍細胞接着によって誘発される基礎的な分子機構および生物学的過程を研究した。

近年、癌関連研究においてゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクス解析が広く用いられている。その中で、RNA 発現を解析するトランスクリプトミクスは、長い非コード RNA(lncRNA)が癌の開始と進行に重要な役割を果たすことを示した。lncRNA は 200 ヌクレオチド以上の長さを持ち、タンパク質、RNA、DNA などの他の細胞成分と相互作用してその機能を調節する。今回、著者らは、Affymetrix Gene Chip Human Transcriptome Array 2.0.および定量的 real-time PCR (qPCR)を用いて、ベースラインの内皮細胞と比較した前立腺腫瘍細胞付着により誘導される内皮細胞の遺伝的变化をマッピングした。全部で 504 の発現変化した mRNA と 444 の長い非コード RNA(lncRNA)が得られ、腫瘍細胞の接着が内皮細胞における mRNA と lncRNA を有意に調節不全にすることを実証した。

Gene Ontology (GO)および Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG)解析から、腫瘍細胞(PC-3M)接着に起因する HUVECs で発現変化する遺伝子は、DNA 複製および修復、エネルギー代謝(特

にプリンおよびピリミジン)、および成長関連シグナル伝達経路のような広範な生物学的機能に関与することがわかった。RNA 集団(mRNA、miRNA および lncRNA)間の相互作用ネットワークを見る中で、PRKAA2 はバイオインフォマティクス解析により同定された機能を結ぶ不可欠な遺伝子の 1 つとして同定された。著者らは、PRKAA2 mRNA 発現が共培養 HUVECs/PC-3M では HUVECs 単独よりも有意に高いことを見出した。PRKAA2 は AMP 活性化プロテインキナーゼ(AMPK)の触媒サブユニットであり、異化経路を調節することにより細胞のエネルギー恒常性を維持するのに重要である。内皮細胞との関連では、PC-3M の接着によって引き起こされる PRKAA2 および AMPK のアップレギュレーションは、血管新生時に必須の役割を有する解糖、脂肪酸酸化、グルタミン代謝などの異化経路の増加をもたらす。著者らがモデル化した相互作用ネットワークのさらなる検討により、PRKAA2 発現の調節に関与する miRNA miR-124-3p およびいくつかの lncRNA(n339695、n378130、n410438)が同定された。miR-124-3p は PRKAA2 の発現を特異的に調節し、そこで PC-3M 細胞と混合培養した HUVEC におけるそのダウンレギュレーションは PRKAA2 発現の増加をもたらす。研究から、lncRNA は"miRNA スポンジ"として作用し、細胞内の miRNA レベルを調節することが示唆される。このため、著者らは、このネットワークで同定された lncRNA は、腫瘍細胞付着によって活性化されると、内皮細胞の"miR-124-3p/PRKAA2"軸を調節することができ、この経路の調節が腫瘍-内皮相互作用において中心的な役割を果たすと推測している。

まとめると、このトランスクリプトミクスアプローチは、根底にある分子機構および生物学的プロセスである腫瘍-内皮相互作用をよりよく明らかにすることができ、血管新生および腫瘍転移を制御するための治療戦略の同定に役立つと思われる、われわれの理解を深めるために重要である。

関連製品：ヒト内皮細胞製品

<https://www.kurabo.co.jp/bio/celltissue/endothelium/>

本記事の内容は Lifeline Cell Technology 社の website 内容を日本訳したものとなり、その内容・翻訳の精度について弊社では責を負いかねます。

原文・詳細は下記を参照ください。

<https://www.lifelinecelltech.com/blog/>