

【目的】 腫瘍血管はがんへの栄養・酸素の供給や、転移の関門としての役割を担っている。我々はこれまで、腫瘍血管を構成する腫瘍血管内皮細胞が様々な異常性を示すことを見出してきた。また、異常性を獲得した腫瘍血管内皮細胞が、がんの転移促進に関与することも報告してきた。近年、血行性転移の際に血管内に侵入したがん細胞は、時にごん細胞同士やその他の間質細胞、血小板などと細胞塊を形成することが知られている。我々はこれまで、腫瘍血管内皮細胞が様々な接着分子や **Angiocrine factor** と呼ばれるサイトカイン等を高く発現することを見出しており、腫瘍血管内皮細胞が接着因子の発現を介してがん細胞と細胞塊を形成し、**Angiocrine factor** などにより循環血流内におけるがん細胞の生存や転移先臓器への接着を促進して、転移をほう助しているのではないかと考えた。本研究では、腫瘍血管内皮細胞ががん細胞と細胞塊を形成することで、血管内侵入したがん細胞の転移形成を促進していると仮説を立て、担癌患者の血液中におけるがん細胞と血管内皮細胞の細胞塊の存在を明らかにするとともに、それらと予後との関連など臨床的意義について分子機構とともに解明することを目的とした。

【方法と結果】 腎癌初期症例の手術摘出組織標本を用いて組織学的に観察したところ、血管腔内に血管内皮細胞で囲まれるがん細胞塊が存在する症例が複数みられた。また、そのような症例では無増悪生存期間が短く、3年以内の再発転移率が高いことが示された。がん細胞塊の形成ががんの悪性化に与える影響について、非接着カルチャープレート上でがん細胞と腫瘍血管内皮細胞を共培養し、がん—腫瘍血管内皮細胞塊を作製し検討した。がん—腫瘍血管内皮細胞塊形成により浸潤能が亢進し、さらにマウス尾静脈注射により、肺転移形成能が高いことが示された。トランスクリプトーム解析により、がん—腫瘍血管内皮細胞塊ががん悪性化に関わる分子機構について検討し、絞り込んだ分子の機能について **siRNA** を用いて検討したところ、分子の発現抑制によりがん—腫瘍血管内皮細胞塊の浸潤能が低下した。これらの腎癌組織における発現と予後との関連についてさらに検討する予定である。

がん—腫瘍血管内皮細胞塊形成によるがんの転移促進

