



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on the functional roles of biglycan in tumor microenvironment [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Li, Cong
Description	配架番号 : 2653
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14703号
Issue Date	2021-09-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83025
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	LI_Cong_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 Li Cong

主査	教授	篠 原 信 雄
審査担当者	副査	教授 渡 利 英 道
	副査	教授 田 中 伸 哉

学 位 論 文 題 名

腫瘍微小環境における biglycan の役割に関する研究

(Studies on the functional roles of biglycan in tumor microenvironment)

血管新生は腫瘍の成長と転移に必須である。一方、がん微小環境において血管は、正常組織におけるそれらと比較して構造的に異常であることが知られている。例えば腫瘍の血管は未成熟で漏れやすく、癌細胞を攻撃する抗癌剤や免疫細胞の運搬が不十分になっていることが多い。また、腫瘍では過剰な線維化がみられることが多く、これは免疫細胞の遊走に対して障壁となり、免疫療法および抗癌剤治療の効果減弱につながる。申請者は、先行研究で腫瘍血管内皮細胞における高発現していることが認められた biglycan についてノックアウトマウスを用いて in vivo における機能について解析を行った。Biglycan ノックアウト腫瘍において腫瘍血管の正常化、線維化の抑制、および CD8 陽性 T 細胞動員の改善など、腫瘍微小環境の正常化がおこることを見出されたことを発表した。このことにより、申請者は biglycan 標的により免疫療法や抗がん剤の治療効果を高めることがかとうである可能性を示した。

審査にあたり、まず副査の渡利教授から biglycan ノックアウトマウスにおける CD8 + T 細胞動員のみが抑制されたメカニズムについて質問があった。申請者は biglycan は PD-L1 の転写活性化因子である NF- κ B シグナル伝達経路を活性化することから、腫瘍細胞または腫瘍間質細胞で PD-L1 の発現が誘導されている可能性、さらに PD-L1 発現腫瘍細胞が PD-1 発現 CD8 + T 細胞の不活化とアポトーシスを誘導している可能性について述べた。また、他の癌腫において biglycan ノックアウトマウス解析の有無について質問があり、申請者は Lewis Lung Carcinoma を用いたマウス肺癌モデルにおける解析も行ったこと、今回の乳癌モデルと同様の結果が得られたことを説明した。つづいて、biglycan のリンパ節転移への影響の有無について質問があり、申請者は biglycan によって発現誘導される TNF- α はリンパ管新生の誘導因子として機能することが報告されており、間接的に biglycan がリンパ管新生に影響を与える可能性があることと答え、今後リンパ管内皮マーカー Prox1 または LYVE1 染色により解析する予定であると述べた。また、Angpt2 阻害の臨床応用の可能性についての質問については臨床試験では Angpt2 ブロッカーの有効性が示さ

れていることを紹介し、そのうえで Angpt2 は腫瘍血管内皮細胞のみならず正常血管内皮細胞にも作用するため、腫瘍血管内皮に高発現している biglycan はより腫瘍血管に特異的な治療薬の標的なり得ることを述べた。副査の田中教授からはデータベースを使用して、乳がんのサブタイプ分類による biglycan の発現の違いについてはどうかという質問があり、申請者は今後 UCSC Xena 乳がんデータベースで調べる予定である旨を答えた。また、複数の乳がん細胞株のなかから E0771 乳がん細胞のみを選択した理由については、E0771 が biglycan ノックアウトマウスと同じ C57BL/6 マウス由来の乳癌細胞株であること、また、biglycan 発現が低いいため、間質 biglycan の機能評価をしやすいと考えた点などを答えた。さらに、biglycan 発現阻害薬の存在について質問があり、申請者は天然化合物セラストロールが胃がんの biglycan 発現低下をもたらしたとする論文が 1 編あるが、詳細なメカニズムが不明であることから検証が必要であることを答えた。最後に主査の篠原教授から biglycan 阻害薬を将来臨床で応用する際の戦略と、患者の血漿中 biglycan の検出の可能性について質問があった。申請者は治療薬については現在、核酸医薬 DDS や低分子化合物による標的化に向けた進行中の研究内容について述べ、患者血清中の biglycan については癌患者において高値で、さらに肺癌の悪性度と血中 biglycan レベルが相関していることを所属研究室から最近報告した旨を答えた。

この論文は、biglycan 阻害により癌の微小環境の正常化がもたらされ、抗癌剤の効果が増強されることを証明し、今後の新たな治療戦略への展開を期待させるものとして評価された。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院過程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位をうけるのに十分な資格を有するものと判定した。