HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Biglycanを標的とした化合物による腫瘍血管新生抑制効果の検討［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	竹川, 英輝
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第15503号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89648
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Hideki_Takekawa_review.pdf, 審査の要旨



Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（歯学）　氏　名　竹川 英輝

審査担当者
主査　教授　樋　田　京　子
副査　教授　北　川　善　政
副査　教授　大　廣　洋　一

学　位　論　文　題　名

Biglycan を標的とした化合物による腫瘍血管新生抑制効果の検討

審査は審査担当者全員出席の下，オンラインの公聴会として行われた．はじめに申請者より提出論文の概要の説明が行われた．その内容を以下に示す．

がんの増殖や転移に重要な腫瘍血管を標的とした血管新生阻害剤は，多くのがん治療に用いられており，ブロックバスターとなっている．しかし，現存の血管新生阻害剤は正常血管内皮細胞の生存にも不可欠な血管内皮細胞増殖因子 VEGF シグナルを阻害するため，長期使用による高血圧や消化管出血などの副作用が問題となっておいる．したがって，正常血管を傷害せず，腫瘍血管のみを特異的に阻害する薬剤の開発が望まれている．腫瘍血管内皮細胞は正常血管内皮細胞とは異なる性質を示すことが近年明らかにされてきた．我々はこれまで正常血管内皮細胞に比べて腫瘍血管内皮細胞で糖タンパク Biglycan が高発現していること，それが血管新生ならびに転移促進に関与していることなどを報告してきた．したがって，Biglycan 標的化により，腫瘍血管に特異的で副作用の少ない治療法となることが期待されるが，Biglycan 阻害剤は市販されていない．我々は，Biglycan 阻害効果を示す薬剤や化合物を文献的に探索し，Celastrol を見出した．

本研究では Biglycan を高発現する腫瘍血管内皮細胞に対して Celastrol の作用を解析し，新たな血管新生阻害剤としての可能性を検討した．はじめに，担癌マウスに Celastrol を投与し，抗腫瘍効果を検討した．野生型（WT）マウスでは著明な抗腫瘍効果が認められた一方で，Biglycan ノックアウトマウス（KO）では抗腫瘍効果はみられなかった．摘出した腫瘍組織を用いて免疫組織学的に解析したところ，WT マウスでのみ Celastrol 投与による血管新生阻害効果が認められた．先行文献では Celastrol 処理による腫瘍細胞の Biglycan タンパク発現抑制効果が in vitro で示されていたものの，本治療実験では Celastrol 投与による腫瘍血管の Biglycan 発現阻害効果は認められなかった．

続いて，Celastrol による血管新生阻害作用の機序を調べるため，Celastrol の血管内皮細胞に対する細胞増殖への影響を in vitro で検討した．Celastrol は正常血管内皮細胞に比較して腫瘍血管内皮細胞の細胞増殖をより強く抑制した．Celastrol の細胞増殖抑制効果が Biglycan ノックダウン腫瘍血管内皮細胞（shBgnSM-EC）に対して Control 腫瘍血管内皮細胞（shGFPSM-EC）よりも減弱したことから，Celastrol の血管内皮細胞に対する増殖抑制効果には Biglycan が関与していることが示唆された．

これらの分子メカニズムを解明するため，上記の腫瘍血管内皮細胞（shGFPSM-EC と shBgnSM-EC）に Celastrol 処理を行い，RNA シークエンスによりトランスクリプトーム解析を行った．パスウェイ解析の結果，Celastrol が Biglycan を介してコレステロール生合成経路を阻害することが示唆された．その中でも，コレステロール生合成を調整する転写因子 SREBP2 の発現制御に影響を与えていることが示唆された．実際，WT マウスでは Biglycan KO マウスよりも Celastrol 投与により腫瘍血管の SREBP2 発現が抑制されていた．

以上のことから，Celastrol は Biglycan を介して腫瘍血管内皮細胞のコレステロール生合成経路を阻害することで，細胞増殖を抑制することが示唆された．コレステロールは細胞膜の基本的な構成要素であり，膜の透過性や流動性，細胞内シグナル伝達において重要な役割を果たすことが知られている．本研究より，腫瘍血管内皮細胞のコレステロールの合成・輸送経路や代謝産物は，血管新生阻害療法の新たな標的経路として有用であることが示唆された．また，Biglycan は腫瘍血管内皮細胞において特異的に発現が亢進していることから，Celastrol は正常血管を傷害せず腫瘍血管をより特異的に標的とする新たな血管新生阻害剤として期待される．

審査は審査担当者が提出論文の内容および関連した学問分野について口頭により試問する形式で行われた．以下にその項目を示す．

1. 本研究で Biglycan に着目した経緯について
2. Biglycan の国内外の研究の動向について
3. 血管新生におけるVEGFとBiglycanの違いについて
4. Biglycan発現のHeterogeneityについて
5. Biglycanを標的とするがん治療方法のポテンシャルについて
6. Biglycan阻害により考慮される副作用について
7. Biglycan を標的とした新規血管新生阻害剤の探索方法について
8. Biglycan KO マウスについて
9. 本研究で乳がんマウスモデルを選択した理由について
10. Biglycan とコレステロールとの関係について
11. 本研究で Celastrol に着目した経緯について
12. Celastrol による血管新生阻害作用について
13. Celastrol の臨床応用と治療戦略に関して
14. Celastrol 使用後のがん悪性化リスクの可能性について
15. Celastrol により細胞増殖が抑制される分子機序に関しての考察
16. コレステロール生合成系をターゲットとした治療戦略に関する考察について

本研究の結果は，Biglycanを標的とした新規化合物候補の血管新生阻害剤としての可能性に関して重要かつ斬新な基礎科学的情報を提供しており，学術的にも高く評価されるものと考えられた．加えて，上記の質疑応答から，申請者は本研究内容を中心とした専門分野はもとより，関連分野について十分な理解と知識を有していることが確認された．

以上のことから，審査担当者全員は学位申請者が博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認めた．