



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 [全文の要約]
Author(s)	竹川, 英輝
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
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/2115/89649
Type	doctoral thesis
File Information	Hideki_Takekawa_summary.pdf



学位論文内容の要約

学位論文題目

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

博士の専攻分野名称 博士（歯学） 氏名 竹川 英輝

VEGF シグナル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 VEGF を阻害するため、副作用軽減のために投与量に制限があり、単独使用では十分な薬効を得られず、抗がん剤と併用で用いられている。しかし、長期使用による高血圧や消化管出血などの副作用も問題となっており、正常血管内皮細胞を傷害せず、腫瘍血管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、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、腫瘍血管の Biglycan を標的にすれば、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、中和抗体などの Biglycan 阻害剤は市販されていない。そこで、Biglycan 阻害効果を示す薬剤や化合物を文献的に探索したところ、Celastrol が候補にあがった。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。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 *in vitro* で腫瘍細胞に対する Celastrol 処理により、Biglycan 発現抑制効果が示されていたものの、本治療実験では Celastrol による腫瘍血管の Biglycan 発現阻害効果は認められなかった。

続いて正常血管内皮細胞および腫瘍血管内皮細胞を用いて、*in vitro* で Celastrol による細胞増殖への影響を検討した。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抑制した。Biglycan ノックダウン腫瘍血管内皮細胞に対する Celastrol の細胞増殖抑制効果が減弱したことから、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、Biglycan ノックダウン腫瘍血管内皮細胞 (shBgn SM-EC) と Control 腫瘍血管内皮細胞 (shGFP SM-EC) を用いて Celastrol 処理を行い、RNA シークエンス解析を行った。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。WT マウスでは Biglycan ノックアウトマウスよりも 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。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の可能性が示唆された。