



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	β 遮断薬の血管内皮への作用を介したがん転移に与える影響の検討
Author(s)	宗片, 勇史
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。利用可能日以前の閲覧方法は https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/ をご参照ください。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第16942号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16942
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99787
Type	doctoral thesis
File Information	Takeshi_Munekata_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏名 宗 片 勇 史

学 位 論 文 題 名
 β 遮断薬の血管内皮への作用を介したがん転移に与える影響の検討

キーワード（5つ） 転移, 血管内皮細胞, ノルエピネフリン, β 遮断薬, 接着因子

全世界において、がんは主要な死因の上位を占めている。がんによる死因の中でも、その大部分は血行性転移に起因する。そのため、がん患者の生存率を向上させるためには、転移関連分子を標的とした治療法の開発が重要な課題である。

現在、多くのがん種において外科手術が治療の第一選択肢とされているが、手術自体が新たな微小転移を促進する可能性も指摘されている。手術操作によって血中の循環腫瘍細胞数（CTCs: circulating tumor cells）が術後一時的に増加し、転移巣形成の要因となりうることや、手術侵襲による交感神経の活性化が、周術期ストレスホルモンの一種であるノルエピネフリン（NE）の血中濃度上昇をもたらすことが報告されている。

NEは転移リスク因子の一つとして知られているが、その理由として、腫瘍細胞の多くがNEの受容体であるアドレナリン β 受容体（ β -ARs）を発現していることが挙げられる。NEは β -ARsを介して腫瘍細胞に直接作用し、遊走能や浸潤能などの亢進を通じて転移を促進することが明らかとなっている。

NE と β -ARs との結合を阻害する β 遮断薬は、現在高血圧などの治療薬として臨床でも広く使用されている。また、がんにおいては、 β 遮断薬の腫瘍細胞や原発腫瘍への作用について多く報告されている。たとえば *in vivo* では、拘束ストレスなどの慢性ストレスを与えたマウスにおいて、腫瘍の増大や転移を β 遮断薬が抑制することが示されている。さらに、これまでの後ろ向き臨床研究において、高血圧などの既往や術中不整脈防止のために周術期に β 遮断薬が使用されたがん患者では、術後転移が抑制される傾向にあることが報告されている。

しかし、 β 遮断薬による転移抑制メカニズムは完全には明らかになっておらず、特に転移先臓器への影響については未だ不明な点が多い。がんの血行性転移は、原発腫瘍から近傍の血管内への腫瘍細胞の侵入、循環、そして転移臓器における血管内皮細胞との接着、血管外遊走という過程を経て成立するため、血管内皮細胞もまた、がんの転移に大きく関与している。そこで本研究では、転移経路である血管を構成する血管内皮細胞への作用に着目し、NEおよび β 遮断薬のがん転移に及ぼす影響を検証することを目的とした。

まず、NEおよび β 遮断薬が血管内皮細胞と腫瘍細胞の接着に及ぼす影響を検討した。*in vitro*で血管内皮細胞 (MS-1) をNEで刺激し、接着因子の発現変化を評価したところ、Sele, Selp, Vcam1, Icam1の遺伝子発現が亢進した。対して、 β 遮断薬処理を行うことにより、NE刺激による接着因子発現の亢進が抑制された。次に、血管内皮細胞と腫瘍細胞の

実際の接着に及ぼす影響をAdhesion assayにより解析した。血管内皮細胞に対するNE刺激により、腫瘍細胞接着数が約1.5倍増加した。一方で、 β 遮断薬によりNE刺激による腫瘍細胞接着の増加が抑制された。

また、血管内皮細胞におけるNE誘導性接着因子発現亢進のメカニズムを検討するため、 β -ARsと接着因子の発現の間のシグナル経路を解析した結果、NF- κ B p65の関与が示唆された。そこで、血管内皮細胞におけるNF- κ Bのリン酸化を解析したところ、NE刺激によりNF- κ Bのリン酸化が亢進し、 β 遮断薬処理によりそのリン酸化が抑制された。これらの結果から、NEは血管内皮細胞に発現する β -ARsを介してNF- κ Bを活性化し、 β 遮断薬はこの経路を抑制することで接着因子発現の抑制に寄与している可能性が示された。

続いて、NE存在下における β 遮断薬のがん転移抑制効果を、in vivoマウス肺転移モデルを用いて解析した。マウスの尾静脈から腫瘍細胞を注入する直前にNEを腹腔内投与し、 β 遮断薬は、NE投与に先立って腹腔内投与した。肺転移をin vivoおよびex vivoイメージングにより解析したところ、NEの単独投与群では肺転移が有意に増加し、 β 遮断薬投与によって転移が抑制された。さらに、肺の転移巣をH&E染色により組織学的に解析した結果、NEの単独投与群では肺胞部に多数の転移巣が認められたが、 β 遮断薬投与群では転移巣の数が減少した。転移巣が認められた肺胞部に着目し、接着因子であるICAM-1の発現を解析したところ、NE単独投与群でICAM-1の発現が亢進しており、 β 遮断薬投与群ではその発現が低下する傾向が認められた。

本研究の結果から、手術侵襲により血中濃度が上昇するとされるNEが、転移臓器の血管内皮細胞とCTCとの接着亢進を介して転移を促進することが示唆された。また、 β 遮断薬はこれらの作用を阻害することで、術後の転移再発抑制に寄与する可能性が示された。将来的には、抗転移薬としての β 遮断薬のDrug repositioningにより、がん患者の予後改善につながることを期待される。