



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on the Pathogenesis of Canine Hemangiosarcoma Focusing on Epigenetics and Tumor Metabolism
Author(s)	鈴木, 玲海
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(獣医学)
Dissertation Number	甲第16946号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16946
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99791
Type	doctoral thesis
File Information	Tamami_Suzuki_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：鈴木 玲 海

審査委員	主査 教授	滝 口 満 喜
	副査 教授	安 井 博 宣
	副査 教授	木 村 享 史
	副査 准教授	山 崎 淳 平
	副査 特任助教	平 島 一 輝 (岐阜大学)

学位論文題名

Study on the Pathogenesis of Canine Hemangiosarcoma Focusing on Epigenetics
and Tumor Metabolism

(エピジェネティクスおよび腫瘍代謝に着目したイヌ血管肉腫の病態解明に向けた研究)

イヌ血管肉腫（HSA）は、血管内皮細胞に由来する極めて悪性度の高い腫瘍であり、急速な浸潤、早期転移、および頻繁な破裂を特徴とする。外科手術と化学療法が標準治療とされているが、臨床予後の改善は乏しく、新たな治療戦略の発見が強く求められている。遺伝子異常に加え、腫瘍細胞はエピジェネティックおよび代謝的な変容を獲得することで、その悪性形質を助長している。アセチル CoA や乳酸といった代謝産物はエピジェネティック修飾の基質となるため、これら 2 つのシステムは密接に関わっている。したがって、この代謝とエピジェネティクスの相互作用を標的とすることは、治療介入の新たな機会を提供する可能性がある。本研究では、エピジェネティック制御および腫瘍代謝に焦点を当て、HSA の分子病態メカニズムの解明を試みた。

第 1 章では、2 種類のヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤（SAHA および VPA）と、アセチル化ヒストンの認識を阻害する低分子化合物である BET 阻害剤（JQ1）を用い、HSA におけるヒストンアセチル化の役割を検討した。HSA 細胞株では高いヒストンアセチル化レベルが認められた一方、臨床 HSA 組織ではアセチル化パターンに不均一性がみられた。SAHA および JQ1 は HSA 細胞のアポトーシスを誘導した。また、SAHA および VPA は炎症関連遺伝子の発現を亢進させ、マクロファージの浸潤を促進したことから、HDAC 阻害が腫瘍微小環境内の免疫応答を調節する可能性が示唆された。JQ1 はオートファジーを活性化し、細胞周期停止を誘導した。*in vivo* において、SAHA や VPA とは異なり、JQ1 は腫瘍増殖を抑制した。これらの知見は、

ヒストンアセチル化の制御不全が HSA の病態に関与しており、BET 阻害剤が有望な治療選択肢となり得ることを示唆している。

第 2 章では、腫瘍細胞が生存のために代謝ストレスに曝されるグルコース制限条件下において、ラクチル化が持つ意義を解析した。グルコース枯渇下では全体的なヒストンラクチル化レベルは低下したが、ラクチル化ピークは *ATF4* によって制御されるストレス応答遺伝子、アスパラギン合成遺伝子、および免疫関連遺伝子の転写開始点へと再分布していた。これらの遺伝子の発現は亢進しており、*ATF4* のポリクロナルノックアウトにより、このストレス応答遺伝子の転写活性化は消失した。さらに、[U-¹³C]グルタミントレーサー解析により、グルコース飢餓下で HSA 細胞がグルタミンからアスパラギンを合成していることが示され、アスパラギンの添加は細胞増殖を軽度に戻させた。臨床 HSA 組織において、H3K181a レベルは不均一であり、ヒストンラクチル化レベルの低い腫瘍細胞周囲にはより多くの M2 様マクロファージが浸潤していた。これらの結果は、ラクチル化がグルコース飢餓下におけるストレス応答の制御および腫瘍促進性微小環境の構築に関連していることを示唆する。

第 3 章では、HSA における乳酸および乳酸脱水素酵素 (LDH) の役割を検討した。(R)-GNE-140 を用いた LDHA/LDHB 阻害実験では、(R)-GNE-140 は細胞増殖を抑制し、コレステロール関連遺伝子の発現を低下させた。単一細胞由来クローンを用いた CRISPR/Cas9 ノックアウト解析により、LDHB ではなく LDHA の欠失が、コレステロール関連遺伝子の発現および脂肪滴形成を減少させることが示された。この関連性に基づき、コレステロール合成阻害剤であるフルバスタチンの治療効果を評価した。その際、SREBP2 プロセッシングを阻害することでフルバスタチンの効果を増強するジピリダモール併用の効果についても検討した。フルバスタチン単剤療法では効果が限定的であったのに対し、併用療法は患者由来異種移植 (PDX) モデルにおいて腫瘍増殖を有意に抑制した。これらの結果は、LDH の HSA におけるコレステロール代謝への関与を示唆し、フルバスタチン等を用いたコレステロール合成経路の阻害が有望な治療アプローチとなる可能性を示す。

総括として、本研究は HSA のエピジェネティックおよび代謝的側面、特にヒストンアセチル化、ストレス応答に関連したラクチル化、および LDH に関連したコレステロール代謝について明らかにしたものである。これらの知見は、HSA の病態形成に関する包括的な理解を深め、将来の治療戦略のための分子的基盤を提供するものである。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者鈴木玲海氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学院規程第 10 条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。