

Title	2-methoxycinnamaldehyde inhibits tumor angiogenesis by suppressing Tie2 activation
Author(s)	山川, 大史
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58936">https://hdl.handle.net/11094/58936</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	山 川 大 史
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学位記番号	第 25089 号
学位授与年月日	平成24年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科予防環境医学専攻
学位論文名	2-methoxycinnamaldehyde inhibits tumor angiogenesis by suppressing Tie2 activation (2-メトキシシシナムアルデヒドがTie2不活性化を介して腫瘍血管新生を抑制する)
論文審査委員	(主査) 教 授 高倉 伸幸 (副査) 教 授 目加田英輔 教 授 岡田 雅人

## 論文内容の要旨

### [ 目 的 ]

血管は内腔側の内皮細胞と内皮細胞を覆う基底膜側の壁細胞で構成されている。壁細胞接着が欠損した血管は漏れやすく未成熟である。それ故、生理的な血管新生における内皮細胞への壁細胞接着過程は血管の安定化に必要不可欠である。腫瘍内新生血管は、多くは未成熟血管だが成熟血管もしばしばみられ、不均一に共存している。これは、内皮細胞への壁細胞接着が血管の抗アポトーシス効果に重要であるためであり、血管新生抑制剤が未成熟血管は破壊できても、成熟血管は耐性を示す可能性がある。内皮細胞に発現する受容体型チロシンキナーゼTie2の活性化は血管新生促進の効果と内皮細胞と壁細胞間の細胞接着を促進する役割を担うため、Tie2不活性化は血管新生抑制に貢献する。それ故、現行のVEGF/VEGFRを標的とする血管新生阻害とTie2活性阻害の併用により、更なる血管新生抑制作用と抗腫瘍効果が期待できる。

### [ 方法ならびに成績 ]

Tie2不活性化化合物を探索するためにELISA-based *in vitro* kinase assayを実施し、候補化合物を抽出した。ウエスタンブロッティング法を用いて、Tie2リン酸化を抑制する化合物、2-Methoxycinnamaldehyde (2-MCA) を同定した。Tie2リン酸化にともなう下流シグナルERKやAktの活性についても2-MCA投与群において濃度依存的に有意に抑制効果がみられた。ヒトの臍帯静脈血管内皮細胞HUVECを用い、細胞間接着とマトリゲルを用いた管腔形成能について解析した。2-MCAは、Tie2リガンドであるAngiopoietin-1 (Ang1) 依存的な細胞間接着を崩壊させ、さらにAng1依存的な管腔形成も抑制した。続いて、*in vitro*のTie2抑制効果を*in vivo*で検討した。BALB/cマウスにマウス大腸がん細胞株colon26あるいはKSN nudeマウスにヒト大腸がん細胞株HCT116を移植し、2-MCAの投与による腫瘍形成能を評価した。2-MCAはがん細胞への直接増殖抑制効果はみられなかったが、2-MCA投与群において血管数の減少と腫瘍サイズの縮小がみられた。また、HCT116による腫瘍においては、腫瘍内血管周囲の壁細胞についても減少傾向がみられた。

### [ 総 括 ]

我々は、新規Tie2キナーゼ阻害化合物として2-MCAを同定した。本化合物は、血管新生と血管成熟化の両方を抑制し、効果的に腫瘍増殖を抑制した。Tie2キナーゼの阻害が、腫瘍血管新生の抑制を介して、がん治療に応用可能であることが証明された。

## 論文審査の結果の要旨

癌細胞から分泌される増殖因子や生理活性物質は、既存血管に作用し、新しい血管の分岐・伸長を誘導し、癌組織内に浸潤させる。新生血管は癌細胞に多くの栄養を供給し、増殖を加速させるとともに転移能も獲得させる。そのため、癌細胞の増大、そして転移を抑制するために抗血管新生療法が効果のある治療法として期待されてきた。血管新生に関わるシグナルは多様であるが、現在臨床で使用されている血管新生阻害剤はほとんどがVEGFを標的としているため、一過性の効果に過ぎない点、薬剤耐性等の問題が生じており、異なる標的阻害剤の開発が望まれている。

我々は、VEGFシグナルに代わる血管新生促進作用のある受容体型チロシンキナーゼTie2を標的とし、その分子機構の解明に取り組み、Tie2の活性阻害が血管新生抑制に意義があることを示してきた。そのため、本研究で同定されたTie2活性阻害化合物によって抗血管新生効果、そして腫瘍縮小効果が得られたことは、現行の治療法との相乗効果が期待もたれる。

以上より、本研究によって得られた結果は、Tie2を標的とした抗血管新生療法の基盤となり、臨床応用に貢献するものとして評価できるため、本研究成果は学位の授与に値すると考えられた。