



Title	Cancer apelin receptor suppresses vascular mimicry in malignant melanoma
Author(s)	犬飼, 公一
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/92074">https://hdl.handle.net/11094/92074</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

# 論文内容の要旨

## Synopsis of Thesis

氏 名 Name	犬飼 公一
論文題名 Title	Cancer apelin receptor suppresses vascular mimicry in malignant melanoma (癌のアペリンレセプターは悪性黒色腫の血管模倣を抑制する)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>アペリンは内因性のAPJ受容体アゴニストで生体内に広く発現し、様々な生理機能を有することが知られている。我々はアペリンが血管の内腔のサイズを調整し、また形態的かつ機能的な血管成熟化に関わっていることを報告してきた。また、いくつかの報告によると、腫瘍ではしばしばアペリンが過剰発現していることから、アペリン-アペリン受容体 (APJ) 系が腫瘍の進行を誘導している可能性が示唆されている。一方、我々の先行研究では、腫瘍血管にアペリン-APJ系が高発現していることから、腫瘍血管の成熟化に関与し、結果としてT細胞の浸潤を促進することで腫瘍の成長を抑制していることを報告している。このように、腫瘍に対するアペリン-APJ系の効果については、まだ議論の余地がある。本報告では、腫瘍細胞におけるアペリンの作用を明らかにすることを目的とする。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>In Vitroにおいてアペリンを過剰発現させたB16/BL6 (B16) メラノーマ細胞とコントロール細胞の増殖曲線を解析すると、アペリン過剰発現株で高い増殖能を示した。次に、野生型マウスの皮下に同細胞を移植すると、両者の腫瘍体積に有意な差は認められなかったが、APJノックアウト (KO) マウスの皮下に同細胞を移植したところ、アペリン過剰発現群で腫瘍体積の増加が認められた。このことより、アペリン-APJ系によるB16細胞単独への影響は腫瘍促進的に働くことが示唆された。</p> <p>さらに腫瘍細胞におけるアペリン-APJの作用を明らかにするために、B16細胞のAPJをノックアウトすることにより、B16細胞のAPJの役割について解析した。APJ-KO B16細胞およびコントロール細胞を用いて野生型マウスの皮下移植モデルを解析したところ、予想に反してAPJ-KO B16腫瘍とコントロールのB16腫瘍で、腫瘍体積は同等であった。APJ-KO B16 腫瘍の組織標本を解析すると、野生型と比較して血管新生が抑制されている一方、vascular mimicry (VM) が多く認められた。APJ-KO B16 腫瘍では、このVMにより、腫瘍内の血流が維持されているものと考えた。</p> <p>In vitroでは、APJ-KOのB16培養細胞は紡錘形の形態を示した。APJ-KO B16細胞はまた、上皮間葉転換 (EMT) 因子であるTGF-<math>\beta</math> や間葉系マーカーであるZeb1を高発現しており、APJ-KO B16細胞のこの表現型はEMTによって誘導されることが示唆された。次に、Zeb1の発現とTGF-<math>\beta</math> の発現上昇との関連についてTGF-<math>\beta</math> 受容体の阻害実験を行うことにより解析したが、我々のモデルにおけるEMTはTGF-<math>\beta</math> /Smadシグナル伝達経路と関連しないことが示された。</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>癌細胞におけるアペリン-APJシステムは、腫瘍の成長を誘導するが、EMTを負に制御している可能性がある。癌のAPJは悪性黒色腫におけるVM形成を抑制し、またAPJ-KO癌細胞における形態の変化はTGF-<math>\beta</math> /Smadシグナルとは独立した未知のシグナルと関連していることが示唆された。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)					大飼 仁一				
論文審査担当者	(職)		氏 名						
	主 査	大阪大学教授		高倉 伸幸	氏 名				
	副 査	大阪大学教授		原 英二	氏 名				
	副 査	大阪大学教授		石谷 太	氏 名				

論文審査の結果の要旨

近年、アンギオクラインファクターであるアペリンとその受容体であるAPJが腫瘍組織でも高く発現していることが分かってきているが、まだその働きに関しては未解明な部分が多く存在する。本論文では、まずアペリン/APJシステムが腫瘍促進的に働く場合もあれば腫瘍抑制的に働く場合もあることを整理し、この働きの違いはがん細胞そのものへの影響と腫瘍血管を中心とする宿主由来の腫瘍微小環境への影響を分けて考える必要があるとして、実験をデザインしている。その結果として、APJノックアウトマウスを用いた腫瘍移植実験により、アペリンによる宿主由来の腫瘍微小環境への影響を打ち消すことで、癌細胞におけるアペリンAPJシステムが腫瘍増殖に関与することを明確に示し、その過程において癌細胞の上皮間葉転換を負に制御する可能性を示した。また、悪性黒色腫において悪性化と密接に関わっているとされる血管模倣の形成を癌のAPJが抑制することを世界で初めて示した。よって本研究は学術上極めて有益であり、学位論文に値するものと認められる。