

## Biglycan 阻害による癌微小環境の正常化と治療効果増強を明らかに

～免疫療法や抗がん剤の治療効果増強と副作用低減が期待～

### ポイント

- ・ Biglycan の標的によって腫瘍血管が正常化し、抗癌剤の送達性が改善することを解明。
- ・ 癌線維化の抑制と免疫細胞動員の改善をもたらす新しい標的分子を発見。
- ・ 免疫療法や抗癌剤の治療効果の増強と副作用の低減が期待。

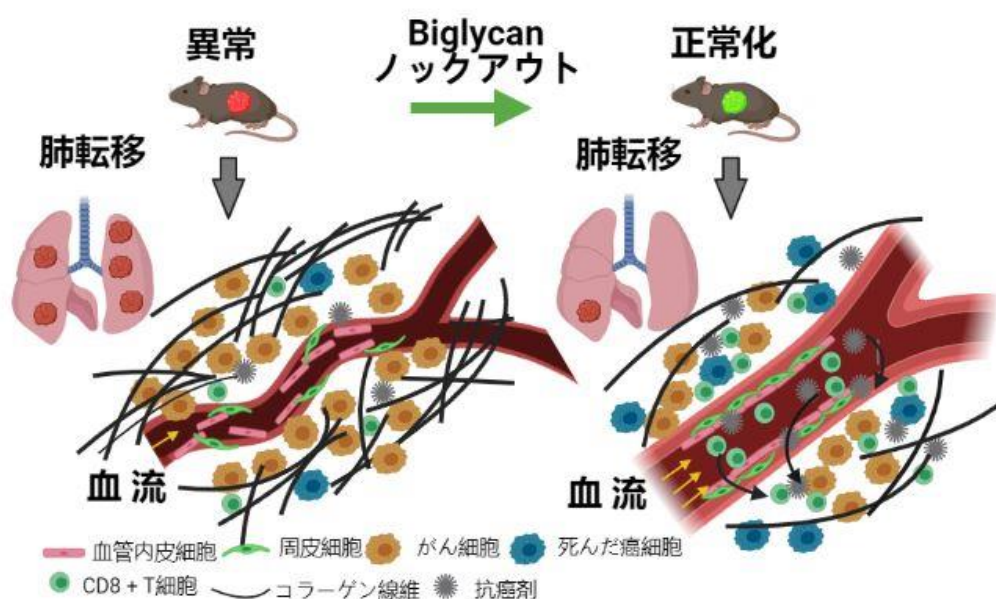
### 概要

北海道大学大学院歯学研究院の樋田京子教授、間石奈湖助教、北海道大学大学院医学院博士課程の Li Cong 氏、北海道大学病院の樋田泰浩准教授とアメリカ国立衛生研究所の Marian F. Young 博士らの研究グループは、糖タンパク Biglycan<sup>\*1</sup> の阻害により癌微小環境が正常化され抗癌剤や免疫細胞の治療効果が改善することを初めて明らかにしました。

癌組織における血管は、未熟な構造をしているため、血管を介して運ばれる抗癌剤が血管外に漏れてしまい効果が不十分となることや、過度な線維化<sup>\*2</sup>が起きているため、癌細胞を攻撃する免疫細胞が十分に遊走できないことが知られています。このことは免疫療法などの癌治療の奏功性低下に繋がるため、解決すべき課題の一つです。

そこで研究グループは腫瘍血管内皮細胞<sup>\*3</sup>をはじめとする間質に発現している Biglycan を抑制すると、血管が正常化し抗癌剤の送達性が改善し、癌の線維化の抑制によって免疫細胞の浸潤が増加することを明らかにしました。マウスの腫瘍モデルにおいて Biglycan 阻害により抗癌剤治療効果が増強されたことから Biglycan は新たな癌治療の標的となることが期待されます。

なお、本研究成果は、2021年5月10日（月）公開の *Breast Cancer Research* 誌にオンライン掲載されました。



本研究成果の概要図

## 【背景】

腫瘍血管は未熟で漏れやすく、抗癌剤や癌を攻撃する免疫細胞を癌組織に十分に運搬できないことが知られています。また、癌組織は過度に線維化され硬いことが多く、癌細胞を攻撃する免疫細胞が遊走する際の障壁となります。このことは免疫療法や抗癌剤治療の奏功性低下に繋がるため、大きな問題の一つでした。血管新生阻害剤は血管正常化を果たし抗癌剤や免疫療法の効果を増強させることが期待されています。

研究グループはこれまで腫瘍血管内皮細胞において発現亢進している糖タンパクの一つ Biglycan が腫瘍血管異常の原因となること (Yamamoto et al., Brit J Cancer 2012)や、周囲がん細胞の浸潤転移を誘導することを世界で初めて明らかにしました (Maishi et al., Sci Rep 2016)。さらに最近、肺癌患者の腫瘍血管の Biglycan が予後不良に関係することを報告しました (Morimoto et al., Thoracic Cancer 2021)。上記の研究によって、Biglycan を標的とすることによる抗腫瘍効果が期待されましたが、実際に in vivo 腫瘍モデルにおける阻害効果については不明でした。

これらのことから、研究グループは Biglycan ノックアウトマウス<sup>\*4</sup>における乳がんモデルを用いて、Biglycan 阻害の癌治療への有用性の有無を検討しました。

## 【研究手法】

バイオインフォマティクス解析により公共データベースを用い、ヒト乳がん患者における Biglycan 発現と患者の予後を比較解析しました。その後 Biglycan ノックアウトマウスと野生マウスを用いて乳がんモデルを作成し、腫瘍組織標本を用いた免疫染色により腫瘍血管の構造や、低酸素領域の大きさを比較し Biglycan 阻害による血管正常化の有無を検討しました。また、CD8 陽性 T 細胞の浸潤数、がんの線維化などを評価しました。さらに血管を介して癌組織に送達される薬剤量を定量的に解析し、抗癌剤パクリタキセルの治療効果を比較しました。

## 【研究成果】

Biglycan 発現が高い乳がん患者は、無増悪生存期間が短く、Biglycan 発現は予後不良因子となることが示唆されました (図 1)。野生マウスに移植された乳癌に比べ、Biglycan ノックアウトマウスの乳癌では肺転移が減少していました。組織学的には腫瘍血管新生が抑制され、周皮細胞に被覆された血管数が増え血管の正常化が起きていることがわかりました (図 2)。そのメカニズムとして TNF- $\alpha$ /Ang2 シグナル伝達抑制によることがわかりました。さらに、癌組織の線維化が抑制され、CD8 + T 細胞浸潤数は増加していました (図 3)。また、抗癌剤の送達性も改善し治療効果が増強することがわかりました (図 4)。

以上より、Biglycan の阻害は腫瘍血管を含む癌微小環境の正常化を介して抗癌剤の効果や癌免疫の作用を増強させることが示されました。

## 【今後への期待】

薬剤を運ぶ血管の正常化や癌組織の線維化抑制は抗癌剤治療や免疫療法の効果増強に繋がることが期待されています。Biglycan を標的とする阻害剤の開発や効果的な投与方法について研究が進むものと思われれます。また、Biglycan が分泌タンパクであることから血液中にコンパニオン診断<sup>\*5</sup>にも応用が可能と期待されます。

## 論文情報

論文名 Inhibition of stromal Biglycan promotes normalization of the tumor microenvironment and enhances chemotherapeutic efficacy (癌間質における Biglycan 阻害は癌微小環境を正常化し抗癌剤の効果を増強する)

著者名 Li Cong<sup>1,2,3</sup>, 間石奈湖<sup>1,2</sup>, Dorcas A. Annan<sup>1,2</sup>, Marian F. Young<sup>4</sup>, 森本浩史<sup>2</sup>, 森本真弘<sup>1,2</sup>, Jin-Min Nam<sup>5</sup>, 樋田泰浩<sup>6</sup>, 樋田京子<sup>1,2</sup> ( <sup>1</sup>北海道大学大学院歯学研究院, <sup>2</sup>北海道大学遺伝子病制御研究所, <sup>3</sup>北海道大学大学院医学院, <sup>4</sup>アメリカ国立歯科・頭蓋顔面研究所, <sup>5</sup>北海道大学大学院医学研究院国際連携研究教育局 (GI-CoRE), <sup>6</sup>北海道大学病院)

雑誌名 Breast Cancer Research (腫瘍学の国際専門誌)

D O I 10.1186/s13058-021-01423-w.

公表日 2021年5月10日(月)午前9時(オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学大学院歯学研究院 教授 樋田京子 (ひだきょうこ)

T E L 011-706-4236 F A X 011-706-4239 メール khida@den.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.den.hokudai.ac.jp/vascular-biol-pathol/>

## 配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

## 【参考図】

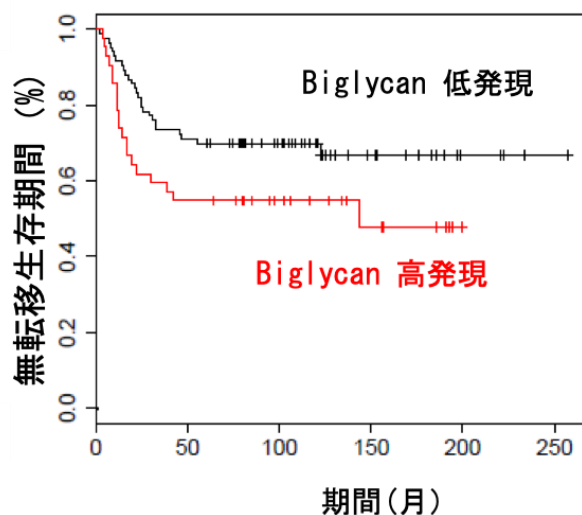


図1.腫瘍における Biglycan の発現率と無転移生存期間。Biglycan 発現が高いと再発しやすい。

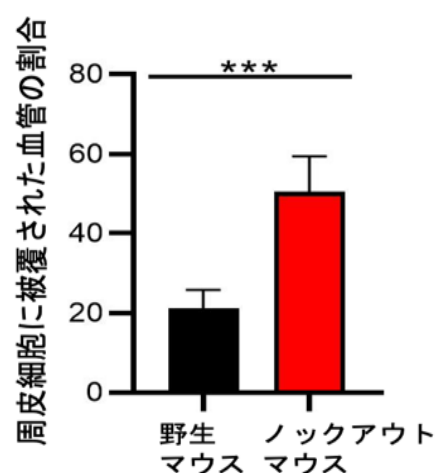


図2.野生マウスとノックアウトマウスに対する周皮細胞に被覆された血管の割合。Biglycan 阻害により血管が正常化する。

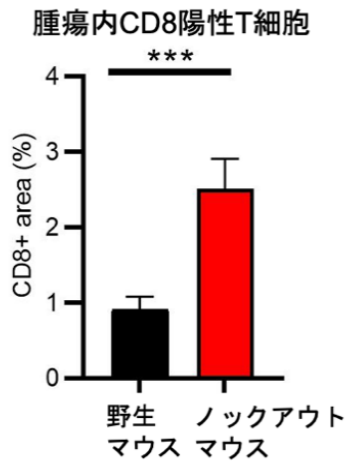


図 3. Biglycan 阻害による腫瘍内 CD8 陽性 T 細胞浸潤が増加。

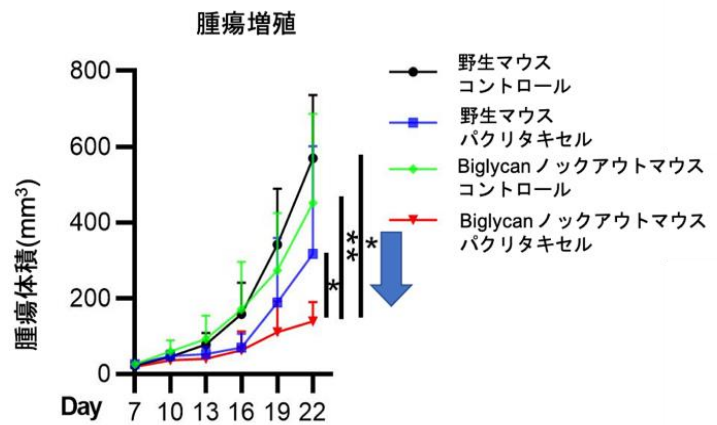


図 4. Biglycan 阻害により抗癌剤治療効果が増強。Biglycan 阻害によって抗癌剤パクリタキセルはより大きな抗腫瘍効果を示した。

### 【用語解説】

- \* 1 Biglycan … 糖タンパクの一種。腫瘍血管内皮細胞をはじめ炎症性線維芽細胞からも分泌され、炎症シグナルを活性化させる。
- \* 2 (癌の) 線維化 … 癌の線維芽細胞は活性化しており過剰にコラーゲン線維が形成される。癌細胞の浸潤の促進、また免疫細胞が働く際の障壁となるため、治療上の問題である。
- \* 3 腫瘍血管内皮細胞 … 腫瘍組織内に誘導された血管（腫瘍血管）の内腔を覆う扁平で薄い細胞。
- \* 4 ノックアウトマウス … ある遺伝子の生体内での機能を解析するために全身でその遺伝子が発現しないように操作されたマウス。
- \* 5 コンパニオン診断 … ある治療薬が患者さんに効果があるかどうか、治療の前にあらかじめ検査すること。