

論文内容要旨

Inhibition of PAI-1 Limits Tumor Angiogenesis Regardless of Angiogenic Stimuli in Malignant Pleural Mesothelioma

(PAI-1 の阻害は腫瘍に発現する血管新生因子の
種類によらず腫瘍血管新生を抑制する：
悪性胸膜中皮腫マウスモデルにおける検討)

Cancer Research, 76(11):3285-94, 2016.

主指導教員：木原康樹教授

(応用生命科学部門 循環器内科学)

副指導教員：永田靖教授

(応用生命科学部門 放射線腫瘍学)

副指導教員：服部登准教授

(応用生命科学部門 分子内科学)

高山 裕介

(医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻)

悪性胸膜中皮腫の予後は依然として不良であり、新規治療の開発が望まれている。血管新生は固形癌の進展に重要であることから、血管新生を標的とした治療が様々な癌腫で行われている。特に **vascular endothelial growth factor (VEGF)** に対する抗体薬であるベバシズマブは、肺癌や大腸癌において有効性が確立している。しかし、悪性胸膜中皮腫に対しての有効性は確立していない。その理由として、悪性中皮腫細胞は **VEGF** 以外にも **basic fibroblast growth factor (bFGF)**、**platelet-derived growth factor (PDGF)**、**hepatocyte growth factor (HGF)** といった様々な血管新生因子を発現していることが挙げられる。以上のことから、悪性胸膜中皮腫の治療においては、血管新生因子の種類によらず効果を発揮する抗血管新生治療が有効と思われる。**plasminogen activator** の活性を阻害する **plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)** は線溶系を抑制する蛋白であるが、腫瘍の進展や血管新生に関わっていることが明らかとなってきた。実際、悪性胸膜中皮腫を含む様々な癌腫において腫瘍組織中や血液中の **PAI-1** が高値であった場合、予後が不良であるということも報告されている。既に我々は、**PAI-1** 阻害剤である **SK-216** が *in vivo* 実験において腫瘍血管新生を抑制し、さらに *in vitro* において **VEGF** によって誘導された血管内皮細胞の遊走と管腔形成を抑制したことを報告している。しかし、**PAI-1** の阻害が、血管新生因子の発現形式によらず腫瘍血管新生を抑制するかどうかは明らかにされていない。

以上を踏まえて、今回我々は、**PAI-1** 阻害剤である **SK-216** が、血管新生因子の種類によらない抗血管新生作用によって悪性胸膜中皮腫の進展を抑制するかどうかを検証する目的で本研究を遂行した。

まず、**VEGF** を高発現している中皮腫細胞 (**EHMES-10**) と **bFGF** を高発現している中皮腫細胞 (**MSTO-211H**) を、それぞれ免疫不全マウスの胸腔内へ同所移植し、2 種類の中皮腫モデルマウスを作製した。これらの腫瘍モデルマウスに **SK-216** を経口投与したところ、**VEGF** 高発現細胞と **bFGF** 高発現細胞を用いた両モデルにおいて腫瘍重量が有意に抑制されることが明らかとなった。いずれの細胞から成る胸腔内腫瘍内の血管新生についても **SK-216** 投与による抑制効果が認められた。この結果から、**SK-216** が腫瘍血管新生を阻害することによって悪性中皮腫の進展を抑制することが示され、さらにその効果は腫瘍の産生する血管新生因子の種類には依存しないことが示唆された。

In vivo 実験において、**SK-216** が **VEGF**、**bFGF** の発現形式によらず腫瘍血管新生を抑制することが示されたので、*in vitro* において **SK-216** がさらに広範な抗血管新生作用を有するかどうかを検証した。既に我々は **VEGF** の刺激下において、**SK-216** が、血管内皮細胞の増殖には影響を与えないが遊走と管腔形成を抑制したことを報告している。そこで今回我々

は、bFGF、PDGF、HGF の刺激下においても同様の実験を行ったところ、VEGF 刺激下と同様に SK-216 が血管内皮細胞の遊走と管腔形成を抑制することを明らかにした。この結果から、SK-216 が血管新生因子の発現形式によらず血管内皮細胞の遊走と管腔形成を抑制することで、腫瘍血管新生を抑制している可能性が示された。

最後に臨床応用の観点から、SK-216 が殺細胞性抗癌剤であるシスプラチンの抗腫瘍活性に影響を与えるかどうかを検証した。*in vitro*において、SK-216 は悪性中皮腫細胞への殺細胞性効果を認めず、またシスプラチンとの併用において、シスプラチンの殺細胞性効果を増強しなかった。しかしながら *in vivo* 実験では、シスプラチンと SK-216 を併用することによってそれぞれの抗腫瘍活性が増強された。さらに SK-216 とシスプラチンの併用投与は、中皮腫モデルマウスの生存期間も延長させた。以上より、SK-216 は単剤で投与するよりも殺細胞性抗癌剤と併用して投与するほうがより効果的であることが示唆された。

本研究から、PAI-1 阻害剤である SK-216 は、悪性中皮腫マウスモデルにおいて腫瘍細胞の血管新生因子の発現形式によらず抗腫瘍作用、抗血管新生作用を示すことが明らかとなった。またその作用は、血管内皮細胞の遊走や管腔形成の抑制を介したものである可能性が示唆された。このような広範な抗血管新生作用を有する SK-216 は、多様な血管新生因子を発現する悪性中皮腫の治療において、理想的な抗血管新生治療薬と思われる。特に SK-216 とシスプラチンの併用投与は悪性中皮腫の有効な治療法となることが期待される。