

学 位 論 文 要 約

Dietary glucosylceramides suppress tumor growth in a mouse xenograft model of head and neck squamous cell carcinoma by the inhibition of angiogenesis through an increase in ceramide

(食餌性グルコシルセラミドが頭頸部扁平上皮癌移植モデルマウスにおいてセラミドを増加させて血管新生を妨げ腫瘍の成長を抑制する)

(著者：矢間敬章、北谷和之、藤原和典、加藤みさき、西村（橋本）真由美、河本勝之、長谷川賢作、Alicja Bielawska、Jacek Bielawski、北野博也、岡崎俊朗)

平成26年 International Journal of Clinical Oncology 掲載予定

本研究では抑制効果における生体内のメカニズムを解明するため、血管新生への影響に着目した。*in vivo*で移植片に流入する血管面積を比較し、代表的な血管新生のシグナルであるVEGF・VEGFR-2・HIF-1 α の発現を調査した。また、モデルマウスにGlu-Cerを経口投与し、血中スフィンゴ脂質の濃度変化を測定した。その血中に増加しているセラミドを*in vitro*で使用し、*in vivo*と同様の結果が得られるか検討を行った。

方 法

ヒト頭頸部癌から分離された腫瘍細胞株(SCCKN)をNOD/SCIDマウスの背面に移植し、SCCKN異種移植片モデルを作成した。腫瘍の生着が確認できた後、セルロースで溶解したGlu-Cer(300 mg/kg)を14日間連続経口投与した。一部の移植モデルを使用して、投薬終了後さらに14日間経過観察し腫瘍の状態を観察した。control群はセルロースのみを14日間連続投与した。経口投与終了時点で腫瘍の組織切片を作成し、血管面積の計測ならびにCD31・VEGF・VEGFR-2・HIF-1 α に対する免疫染色を行った。また、血管誘導に関係するVEGF・VEGFR-2・HIF-1 α の蛋白発現についてウエスタンブロット分析を行った。移植モデルマウスから採血した血漿を質量分析器にかけ、スフィンゴ脂質の血中濃度を測定した。C6-セラミドをSCCKN細胞とマウス血管内皮細胞(UV \varnothing 2)に12時間作用させた後、VEGF・VEGFR-2・HIF-1 α の蛋白発現についてウエスタンブロット分析を行った。

結 果

投薬終了後さらに14日間経過観察したモデルマウスは、腫瘍が退縮せず、やや増大傾向

を見せた。移植片モデルの腫瘍組織免疫染色において、control群では腫瘍内への血管侵入が見られたが、Glu-Cer投与群の血管新生は抑制されていた。またVEGF・VEGFR-2・HIF-1 α の蛋白発現もGlu-Cer投与群で抑制されていた。Glu-Cer投与群で、血液中には食物由来のセラミド分画は増加しておらず、生合成されたセラミド分画のみ有意に増加が見られた。*in vitro*ではC6-セラミドにより、SCCKN細胞と血管内皮細胞双方にVEGF・VEGFR-2・HIF-1 α の発現抑制効果を示した。

考 察

*in vivo*の結果から、Glu-Cerの経口摂取により血管新生に必要なシグナルが抑制され、腫瘍増殖を抑制する可能性が示唆された。Glu-Cer投与群では内因性セラミドの血中濃度が上昇しており、*in vitro*の結果も併せると、経口摂取したグルコシルセラミドが直接腫瘍増殖を抑制するのではなく、一度消化吸収された後に生体内でセラミドが再合成され、腫瘍の血管形成を促すシグナルを抑制し、腫瘍の成長を阻害していると考えられた。

結 論

Glu-Cerを経口摂取すると体内に内因性のセラミドが増殖し、腫瘍の血管新生を阻害することで抗腫瘍効果をもたらす可能性が示唆された。