

審査の結果の要旨

氏名 加藤 愛巳

近年、腫瘍血管新生を標的とする治療アプローチにおいて ligand X を含む血管新生阻害薬を用いた治療が広く行われるようになってきた。悪性腫瘍（以下、がん）細胞の増殖には酸素、栄養素の供給が必要不可欠である。そのためのがん細胞は組織の増大に伴って新たな血管を構築し、血液の灌流を維持している。

薬剤 Y 等の ligand X 阻害薬は大腸癌、婦人科腫瘍の治療において日常的に用いられるようになっている一方、現在それらの副作用が数多く報告されている。薬剤 Y 投与に伴う最も多い合併症は高血圧の発症であるが、併せて尿蛋白、出血傾向、臓器 D の機能低下および動静脈血栓症発症リスクの増大が指摘されている。このような背景から、血管新生阻害薬投与下における臓器 D の機能低下を予防、あるいは改善させる治療アプローチの創出が臨床的に強く求められている。

私は本研究において ligand X が細胞 A に直接作用し、臓器 D の保護効果を発揮しているとの仮説を立てた。この仮説検証を通じて細胞 A における ligand X の直接的作用の分子機構を解明するのみならず、血管新生阻害薬投与下における臓器 D 機能回復治療実現に向けた分子標的を同定を試みた。その結果を下記に示す。

1. 単離した培養細胞 A を用いて、ligand X が直接的に細胞 A へ作用すること、細胞内 MAP キナーゼシグナルを活性化すると共に、遺伝子 M を含む N 関連遺伝子発現を誘導することを示した。
2. 成獣マウスより臓器 D を構成する細胞 A、細胞 B、細胞 C をそれぞれ単離し、qPCR 法を用いて遺伝子発現解析を行ったところ、細胞 A において ligand X 受容体が発現していることを確認した。
3. 細胞 A 特異的 ligand X 受容体欠損マウスに対して、高血圧、後負荷誘導型の心肥大・心不全病態モデルとして知られている TAC モデルを用いた解析を行った。TAC 負荷前において細胞 A 特異的 ligand X 受容体欠損マウスの臓器 D の機能はコントロールマウスと同等であったが、TAC 負荷 2 週間後より ligand X 受容体欠損マウスの臓器 D の機能は急激に低下した。これらのことより細胞 A において ligand X は安静時の臓器 D の機能保持に必須ではないが、後負荷増大後の臓器 D 機能保持において重

要な役割を果たすことが示された。

以上のことより、ligand X 阻害薬が細胞 B のみならず細胞 A に直接的に作用して臓器 D の機能を低下させていることが明らかになった。ligand X 阻害薬の抗がん剤治療効果を保ちつつ、その副作用である臓器 D の機能低下を減弱させることを想定した場合、細胞 A における ligand X の直接作用は非常に有力な治療標的になる可能性が示された。本研究は、ligand X 阻害薬投与に伴う臓器 D の合併症で抗がん剤治療継続が困難となる状況に対して、新たな治療アプローチの可能性を示したと考えられ、学位授与に値するものと考えられる。