

氏名	やまんだ しんすけ 矢満田 慎介
学位の種類	博士（医学）
学位授与年月日	平成 21年 9月 9日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科（博士課程）医科学専攻
学位論文題目	Delta-like 4 阻害による非生産的血管新生（non-productive angiogenesis）における ephrinB2 の役割
論文審査委員	主査 教授 荒井 啓行 教授 佐藤 靖史 教授 貫和 敏博

論文内容要旨

Delta like 4（以下、DLL4）は、Notch pathway のリガンドの一つで、脈管の発生において重要な役割を果たしている。さらに、近年、腫瘍の血管新生においても重要な役割を果たしており、抗血管新生療法の新たな標的分子になりうるということがわかっている。

DLL4 阻害によりマウスでの抗腫瘍効果が確認され、その抗腫瘍効果の機序として、非生産的血管新生（non-productive angiogenesis）、すなわち単位面積あたりの血管数が増えるにもかかわらず、腫瘍組織への酸素運搬能が低下するという現象が観察されている。しかしながら、この詳細な機序は不明である。

同じく脈管の発生に重要な役割を持つものに ephrinB2 があり、やはりこの分子も腫瘍の血管新生にも重要な役割を果たすことが報告されている。

我々は新規に開発した DLL4 抗体を用いて、非生産的血管新生における VEGF-DLL4-ephrinB2 という一連の流れの役割を *in vivo* および、*in vitro* で研究した。

In vivo では、DLL4 阻害及び、可溶性 ephrinB2 による ephrinB2 の阻害は、どちらもマウスにおいて抗腫瘍効果を示し、その組織像からは非生産的血管新生が確認された。また、DLL4 の腫瘍内での発現と、DLL4 阻害により腫瘍内の ephrinB2 発現が抑制されることがわかった。

In Vitro においては、DLL4 阻害が HUVEC 及び HMVEC といった血管内皮細胞の増殖を促進し、その効果は VEGF に相加的であること、DLL4 阻害により内皮細胞の管腔形成及び、枝分かれが促進され VEGF において内皮細胞における DLL4 の発現が強まること、VEGF 刺激により生じる ephrinB2 の発現増加が DLL4 阻害によって抑制されることが観察された。更に、siRNA を用い

ephrinB2 を knock down した HUVEC を用いて管腔形成アッセイを行ったところ、DLL4 阻害と非常に良く似た結果となることがわかった。

これらの結果から、DLL4 阻害による非生産的血管新生において、ephrinB2 が重要な役割を果たしていることが見出された。このように、非生産的血管新生のメカニズムの解明を進める事により、癌治療に新たな選択枝が生まれることが期待できると考える。

審査結果の要旨

博士論文題名

Delta-like 4 阻害による非生産的血管新生（non-productive angiogenesis）
における ephrinB2 の役割

所属専攻・分野名 医科学専攻内科学系加齢・老年医学研究分野

..... 矢満田 慎介

本研究は、近年目覚ましい進歩を遂げる腫瘍血管新生の分野において大変注目されている delta-like4 (DLL4) 阻害による非生産的な血管新生の機序を検討したものである。その中で、DLL4 と同じく血管の動脈化に関与する ephrinB2 という分子に注目し、その ephrinB2 の阻害が DLL4 と似た非生産的血管新生をもたらすことを明らかにしている。

本研究に用いられた DLL4 阻害剤は本邦にて新規に開発された物質であり、その抗腫瘍効果を確認できたことは、国際的な研究競争の中で非常に意義があると思われる。また、実験に用いた動物モデルとして、日本において罹患率・死亡率ともに高い肺癌モデルを採用したことは臨床からの要求にマッチしており、これも非常に意義深いことであると思われる。DLL4 阻害によって生じる非生産的血管新生の少なくとも一部は ephrinB2 の抑制を介したものである可能性を示した事は、DLL4 に続き ephrinB2 も抗血管新生療法の標的分子として有望であることを示しており、今後のこの分野の進歩に寄与すると思われる。

マウスを用いた *in vivo* の実験から想定された仮説を、培養細胞を用いた *in vitro* の系で確認し、更にその仮説を siRNA を用いた実験で検証し、最後には再び *in vivo* の系で実証するという、王道ともいえる研究手法を用いて新たな結果を導き出したこと手法も評価に値する。考察の中では、抗血管新生療法の可能性を示すだけでなく、最近明らかになってきた抗血管新生療法の問題点についても触れており、その点も評価に値する。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。