

## 論文内容要旨

報告番号	甲 栄 第 25 / 号	氏名	富田 知里
題 目	VEGF pathway-targeting drugs induce evasive adaptation by activation of neuropilin-1/cMet in colon cancer cells (大腸がん細胞においてVEGF経路を標的とした薬剤は、neuropilin-1/cMet複合体の活性化を介した悪性化適応応答を誘導する)		
<p>血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF) は腫瘍血管新生の中心的役割を担う分子である。がん細胞は VEGF を傍分泌し、血管内皮細胞の VEGF 受容体に作用し血管新生を行うことで、生存・転移に有利な環境を作り出している。そのため、VEGF/VEGF 受容体を分子標的とした血管新生阻害薬が、多くの固形がん (大腸がん、胃がん、肝細胞がん、肺がんなど) に対する化学療法の中心的な薬剤となっている。ところが、この薬剤で治療した大半の患者でがん細胞の悪性化が促進 (抗がん剤抵抗性、浸潤・転移能の亢進) されてしまうことが臨床的に大きな問題となっている。しかしながら、この抗がん剤によるがん悪性化のメカニズムは明らかになっていない。</p> <p>近年、がん細胞も機能的 VEGF 受容体を発現しており、VEGF を自己分泌し、がん細胞自身の生存シグナルとして活用していることが明らかとなっている。このことより、VEGF/VEGF 受容体に対する分子標的治療薬が直接がん細胞にも作用し、がん細胞の VEGF シグナルを阻害すること、自体が悪性化メカニズムを活性化させるのではないかと考えた。</p> <p>本研究では、実臨床で使用されている 2 種類の VEGF 経路阻害薬 (VEGF-A のみを阻害する Bevacizumab と、全ての VEGF リガンドシグナルを阻害する VEGF 受容体阻害薬 Sunitinib) を用いて、大腸がん細胞の VEGF シグナルを阻害した時の悪性化形質とその分子メカニズムを検討した。これまでの報告から、種々の担がんモデルマウスに VEGF/VEGF 受容体阻害薬を 3 ヶ月間投与すると、がん細胞の浸潤・転移能が亢進することが分かっている。そこで、Bevacizumab と Sunitinib を慢性的に 3 ヶ月間処理した大腸がん細胞モデル (Bevacizumab 適応細胞と Sunitinib 適応細胞) を樹立し、本研究に用いた。これら 2 種類の VEGF 阻害薬適応がん細胞は、コントロールがん細胞に比べ遊走能及び浸潤能の亢進が認められた。特に Sunitinib 適応細胞の遊走能・浸潤能の亢進は顕著であった。</p> <p>次に、これらのがん細胞の悪性化形質活性化の分子メカニズムについて検討した。VEGF-A が阻害された Bevacizumab 適応細胞では、VEGF リガンドファミリー分子 (PlGF と VEGF-C) および VEGF 受容体が代償的に高発現しており、阻害剤を投与したにもかかわらず VEGF 受容体の恒常的な活性化も認められた。実際、Bevacizumab 適応細胞の VEGF 受容体を阻害すると、遊走能・浸潤能の亢進は有意に抑制された。</p> <p>一方、VEGF 受容体が慢性的に阻害された Sunitinib 適応細胞では、VEGF ファミリーによる代償応答は認められなかったため、他の悪性化機構が働いていることが示唆された。そこで、Sunitinib の標的にならない、キナーゼドメインを有しない VEGF 受容体関連分子を検索し、この細胞株で neuropilin-1 (NRP1) 過剰発現していることを発見した。次に、NRP-1 と相互作用する受容体として cMet を同定した。さらに、cMet の活性化には NRP-1 が必要であることがわかった。また、Sunitinib 適応細胞の NRP-1 または cMet を阻害すると遊走能および浸潤能が強く抑制された。</p> <p>以上の結果から、VEGF/VEGF 受容体阻害薬によるがん細胞の悪性化には、様々なメカニズムが関与していることがわかった。具体的には、Bevacizumab 適応細胞では、VEGF ファミリーに依存した機構によって悪性化するのに対し、Sunitinib 適応細胞は VEGF システムに依存しない NRP-1/cMet 複合体を活性化させて、悪性化形質を誘導した。今後、VEGF/VEGF 受容体阻害薬を効</p>			

果的に用いる際には、代償機構として働く分子を阻害する薬剤との併用、または VEGF/VEGF 受容体と代償機構の両方を阻害する薬剤の開発が必要であると考えられた。

報告番号	甲 栄 第 251 号	氏名	富田 知里
審査委員	主査 宮本 賢一 副査 阪上 浩 副査 原田 永勝		
<p>題目</p> <p>VEGF pathway-targeting drugs induce evasive adaptation by activation of neuropilin-1/cMet in colon cancer cells  (大腸がん細胞においてVEGF経路を標的とした薬剤は、neuropilin-1/cMet複合体の活性化を介した悪性化適応応答を誘導する)</p> <p>著者</p> <p>Chisato Tomida, Naoko Yamagishi, Hikaru Nagano, Takayuki Uchida, Ayako Ohno, Katsuya Hirasaka, Takeshi Nikawa and Shigetada Teshima-Kondo.</p> <p>平成 30年 1月 5日 International Journal of Oncologyに受理済み</p> <p>要旨</p> <p>血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF) は腫瘍血管新生の中心的役割を担う分子である。がん細胞は VEGF を傍分泌し、血管内皮細胞の VEGF 受容体に作用し血管新生を行うことで、生存・転移に有利な環境を作り出している。そのため、VEGF/VEGF 受容体を分子標的とした血管新生阻害薬が、多くの固形がん (大腸がん、胃がん、肝細胞がん、肺がんなど) に対する化学療法の中心的な薬剤となっている。ところが、この薬剤で治療した大半の患者でがん細胞の悪性化が促進 (抗がん剤抵抗性、浸潤・転移能の亢進) されてしまうことが臨床的に大きな問題となっている。しかしながら、この抗がん剤によるがん悪性化のメカニズムは明らかになっていない。</p> <p>近年、がん細胞も機能的 VEGF 受容体を発現しており、VEGF を自己分泌し、がん細胞自身の生存シグナルとして活用していることが明らかとなっている。私は、VEGF/VEGF 受容体に対する分子標的治療薬が長期間がん細胞の VEGF シグナルを阻害することが、がん細胞の悪性化メカニズムを活性化させるのではないかと考えた。</p> <p>本研究では、実臨床で使用されている 2 種類の VEGF 経路阻害薬 (VEGF-A のみを阻害する Bevacizumab と、全ての VEGF リガンドシグナルを阻害する VEGF 受容体阻害薬 Sunitinib) を用いて、大腸がん細胞の VEGF シグナルを阻害した時の悪性化形質とその分子メカニズムを検討した。これまでの報告から、種々の担がんモデルマウスに VEGF/VEGF 受容体阻害薬を 3 ヶ月間投与すると、がん細胞の浸潤・転移能が亢進することが分かっている。そこで、Bevacizumab と Sunitinib を慢性的に 3 ヶ月間処理し抗がん剤に耐性能を獲得した大腸がん細胞株 (Bevacizumab 適応細胞と Sunitinib 適応細胞) を樹立し、本研究に用いた。これら 2 種類の VEGF 阻害薬適応がん細胞は、コントロールがん細胞に比べ遊走能及び浸潤能の亢進が認められた。特に Sunitinib 適応細胞の遊走能・浸潤能の亢進は顕著であった。</p>			

次に、これらのがん細胞の悪性化形質活性化の分子メカニズムについて検討した。VEGF-A が阻害された Bevacizumab 適応細胞では、VEGF リガンドファミリー分子 (PlGF (Placental Growth Factor; PlGF) と VEGF-C) および VEGF 受容体が代償的に高発現しており、阻害剤を投与したにもかかわらず VEGF 受容体の恒常的な活性化も認められた。実際、Beverizumab 適応細胞の VEGF 受容体を阻害すると、遊走能・浸潤能の亢進は有意に抑制された。一方、VEGF 受容体が慢性的に阻害された Sunitinib 適応細胞では、VEGF ファミリーによる代償応答は認められなかったため、他の悪性化機構が働いていることが示唆された。そこで、Sunitinib の標的にならない、キナーゼドメインを有しない VEGF 受容体関連分子を検索し、この細胞株で neuropilin-1 (NRP-1) が過剰発現していることを発見した。次に、NRP-1 と相互作用する受容体として cMet を同定した。さらに、cMet の活性化には NRP-1 が必要であることがわかった。また、Sunitinib 適応細胞の NRP-1 または cMet を阻害すると遊走能および浸潤能が強く抑制された。

以上の結果から、VEGF/VEGF 受容体阻害薬によるがん細胞の悪性化には、様々なメカニズムが関与していることがわかった。具体的には、Beverizumab 適応細胞では、VEGF ファミリーに依存した機構によって悪性化するのに対し、Sunitinib 適応細胞は VEGF システムに依存しない NRP-1/cMet 複合体を活性化させて、悪性化形質を誘導した。今後、VEGF/VEGF 受容体阻害薬を効果的に用いる際には、代償機構として働く分子を阻害する薬剤との併用、または VEGF/VEGF 受容体と代償機構の両方を阻害する薬剤の開発が必要であると考えられた。

この研究は、VEGF/VEGF 受容体阻害薬によるがん細胞の悪性化メカニズムを解明しており、博士(栄養学)に相当すると判断した。