

論文審査の結果の要旨

氏名 伊藤 孝

本論文はがん組織に特異的に起こる現象である血管新生の分子機構に関して、種々のモデルならびに実際のヒトがん切除材料を用いて解析したものである。本論文において研究された機構として、正常組織では血管新生因子 VEGF は線維芽細胞から同時に産生される CTGF により不活性化されること、がん組織ではその VEGF が活性化されることでがん組織限局的に血管新生が亢進することを試験管内モデルだけでなく、動物モデルならびに実際のヒト手術材料を用いて明確に示している。

本論文は実験モデル毎に 3 章から構成される。第 1 章はヒト線維芽細胞が産生する VEGF は、同じ線維芽細胞が産生する CTGF と結合し不活性化されているが、動物モデルにおいては間質線維芽細胞が、がん細胞と同時に存在する時のみ活性化され、血管新生が始まる機構(angiogenic switch)が存在すること、第 2 章は試験管内において不活性化された VEGF は、がん細胞が産生する蛋白分解酵素 MMP-7 により CTGF が分解され活性化され、ヒト血管内皮細胞の管腔形成を行なうこと、そして、MMP7 による CTGF の切断部位を明らかにした。そして、第 3 章は切除されたヒト大腸組織を用い、ヒト大腸がん組織において血管新生は VEGF 産生が高いだけでなく、MMP7 産生がともに高い時のみ強い相関が示され、動物実験モデルおよび

試験管内モデルで認められた、がん間質細胞が産生する VEGF は、がん細胞が産生する MMP7 により活性化されると考えられた。

これまでがん組織における血管新生がその産生された増殖因子の量に規定されると考えられてきたが、この理論では、実際のがん組織において起きている、「がん細胞周囲にのみに局在して強い血管新生が引き起こされる現象」を説明出来なかったが、彼の研究結果は、がん組織の血管新生は増殖因子の活性化を引き起こすプロテアーゼとの相互作用が必要であり、このプロテアーゼの血管新生因子の活性化がスイッチになる事を示した点で画期的であると考えられる。また、現在血管新生阻害治療が大腸がん患者に用いられているが、今後の新しい治療法の開発にも極めて重要な機構を提案したと考えられる。

本研究は、いずれの領域においても論文提出者が主体となって分析および検証を行なったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。従って、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。