

論文の内容の要旨

論文題目 血管内皮細胞におけるROBO1の機能解析

氏名 榎本 悟士

がんは日本人の死亡原因第1位の疾患であり、およそ3人に1人の日本人ががんによって命を落としている（厚生労働省大臣官房統計情報部「人口動態統計」抜粋）。こうした現状を踏まえ、がんに対する効果的な治療法開発が急務となっている。こうした中、1971年に米国のFolkman博士によって腫瘍血管の新生を標的とする治療法が提唱された。がん細胞は組織中で増殖する際、周辺の血管内皮細胞を呼び込んで新たな血管を構築し増殖に必要な栄養の確保を行っているが、同治療法はこの腫瘍血管を阻害することでがんを兵糧攻めにするというものであった。この提唱を皮きりに世界的に血管研究が開始され、血管新生において多くの因子が関与することが明らかとなってきた。中でも、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor (VEGF))とその受容体に関しては中和抗体（アバスタチン）やキナーゼ阻害剤（ソラフェニブ、スニチニブ）が開発され、がんの治療成績を大幅に改善しており、腫瘍血管を標的とした治療が有効であることが示された。近年、Wang等によって神経細胞の軸索誘導に関わる分子roundabout, axon guidance receptor, homolog (ROBO) 1が腫瘍内の血管内皮細胞に発現し、腫瘍血管の進展を促進することを示唆する報告がされており、ROBO1を標的としたがん治療の新たな可能性が示されつつある。

本研究は、腫瘍内の血管内皮細胞に発現するROBO1を抗体治療の標的として評価することを目的としている。第1章では、これまでに行われてきたROBO1の研究背景について、第2章では、腫瘍において注目される血管新生について血管内皮細胞のモデルとして利用されている臍帯静脈内皮細胞(human umbilical vein endothelial cell (HUVEC))を用い、SLIT-ROBOを介した血管内皮細胞の遊走制御の解析、第3章では第2章で明らかにしたSLIT-ROBOによる遊走制御のメカニズムの解析を行った。第2章ではSLIT2刺激による血管内皮細胞の遊走の抑制と誘導の検出を行い、それぞれの作用に関与するROBOの同定を行った。遊走の抑制に関しては、SLIT2刺激によりROBO4を介して

Src のリン酸化が抑えられ、遊走が抑制されることが確認された。遊走の誘導に関しては、通常時は SLIT2 刺激により ROBO4 を介して遊走が抑制されているが、ROBO4 の発現を抑制すると、SLIT2 刺激により ROBO1 を介した遊走が検出されることが新たに示された。第 3 章では、第 2 章で検出された SLIT2-ROBO1 を介した遊走メカニズムの解析を行った。SLIT2 刺激による遊走が、刺激から 1 時間以内の早期に誘導されるので、アクチン骨格の再構成を促す Rho ファミリータンパク質の活性を測定したところ、Cdc42 が活性化されることが示された。また、ROBO1 複合体解析より、Cdc42 の活性を直接制御する CDGAP が ROBO1 結合因子として新たに同定された。さらに、CDGAP が SLIT2 刺激による ROBO1 を介した遊走を制御することが示された。

本研究の成果は、がん細胞で発現する ROBO1 の様態と、腫瘍内での血管新生の分子メカニズムにおいて新たな知見を提供し、ROBO1 を標的としたがんの治療法開発に有用な情報となり得る。