

論文審査の結果の要旨

氏名 石原 誠
人

1. 論文の目的

悪性リンパ腫はリンパ球に由来する悪性腫瘍であり、その病態と治療に関する知見は徐々に集まりつつあるもののすべての患者を治癒できるというレベルには程遠く、さらなる治療法の改善が望まれている。近年ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫患者に於いて金属要求性メタロプロテアーゼ(MMPs)の血中濃度の上昇が報告され、悪性リンパ腫と MMP の関連が示唆されている。MMPsは24種類以上のサブタイプが存在し、癌増殖において増殖、転移など様々なプロセスに関与していることが明らかとなっており、リンパ腫を含めた癌治療に有用な標的因子と考えられてきた。しかし現在までに開発されてきた MMP 阻害剤はその非特異性に依存すると考えられる副作用により治療効果が得られる投与量での治療が難しく、新規の MMP 制御機構の開発が急務とされている。血液線維素溶解系は血液中における血栓溶解作用が主に知られている一方、線溶系因子の一つであるプラスミノゲン(Plg)/プラスミン(Plm)は MMPs の生理学的な制御因子であることが近年 *in vitro* で明らかにされている。また、臨床レベルでもリンパ腫患者において血液中での線溶系亢進を示唆する臨床報告が数多くなされ、MMP の上流に位置する線溶系のリンパ腫増殖における意義が注目され始めている。本論文においては生体内線溶系亢進を MMP 活性化を介したリンパ腫細胞の浸潤あるいは転移、増殖の開始点と捕らえ、Plg/Plm による MMP 活性を介したリンパ腫促進性骨髄由来細胞群のリンパ腫組織への浸潤とリンパ腫増殖ないしリンパ腫微小環境形成との関連性の解明、さらにこれらの知見を基礎とした、線溶系因子群を標的とした新規の分子療法の開発を目的として研究が行われた。

2. 論文の構成

論文は2章構成となっている。第1章では Plg が MMP-9 を介してリンパ腫増殖を制御していることが提示され、第2章では Plg/MMP-9 がリンパ腫増殖を制御している具体的な機構を明らかにされた。

3. 論文の内容

第1章ではリンパ腫増殖が Plm によって活性化された MMP-9 によって制御されることが明らかにされている。WT と Plg-/-、MMP-9 -/-でマウスリンパ腫の一種である B6RV2 の担癌マウスを作成し、その増殖を観察したところ、WT に比べ Plg-/-、MMP-9 -/-では B6RV2 の増殖が抑制されることが確認された。この結果から Plm 及び MMP-9 が B6RV2 の増殖を促進していることが確認された。次に Plm によるリンパ腫増殖制御が MMP-9 を介して起こるものと考え、WT と MMP-9 -/-で同様に B6RV2 の担癌マウスを作成し、Plm 阻害剤(YO-2)によるリンパ腫増殖抑制効果を観察した。その結果 WT では YO-2 によるリンパ腫増殖の抑制効果が見られたものの、MMP-9 -/-では見られなかった。これらの結果から本章では Plm が MMP-9 の産生増加を通じてリンパ腫増殖に関与していることが示唆された。

第2章ではサイトカイン産生及びリンパ腫組織中へのある種の骨髄由来細胞の浸潤は Plm による MMP-9 の活性化によって制御されることが明らかにされている。KitL や VEGF などの血漿中のサイトカインおよび骨髄由来細胞一種である CD45⁺CD11b⁺F4/80⁺の細胞群のリンパ腫組織内への浸潤がリンパ腫増殖同様、Plm による MMP-9 の活性化によって制御されている可能性が示唆された。近年骨髄由来細胞群の癌組織への浸潤が癌悪性化にかかわっている知見が多く出されていることからこれらの細胞群の機能解析に今後興味を持たれる。

4. 本論文の評価

本研究によって大まかに①リンパ腫増殖が Plm による MMP-9 の活性化によって制御されること、②炎症性サイトカインの産生及びリンパ腫組織中に浸潤している CD11b⁺F4/80⁺細胞の数は Plm による MMP-9 の活性化によって制御されることが明らかになった。本研究はリンパ腫細胞動態・増殖機構に関連性が高い MMP の活性を線溶系因子群によって制御することができる可能性に注目して始められた。トラネキサム酸に代表される線溶系阻害剤は従来から止血剤として一部臨床でも使用され、副作用が少ないという点で安全性が確認されている。これら線溶系活性を標的する薬剤を止血剤としての本来の利用方法から視点を変え、MMP 制御を介したリンパ腫を始めとする癌治療へと応用を試みた本研究の着想は非常に独創的なものであり、本研究によって得られた結果は次世代型癌治療法開発と基礎研究として、さらに癌の病態解明の点でも多くの意義を持っていると考えられる。よって本論文により博士(生命科学)の学位を授与できると認める。