

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1061 号	氏 名	田中 愛
論文審査担当者	主 査 菅野 祐幸 副 査 田淵 克彦 ・ 多田 剛		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>アドレノメデュリン(AM)は、多彩な生理活性を有するペプチドである。我々は、AM と、受容体活性調節タンパクの1つである RAMP2 のノックアウトマウス(-/-)が、共に血管の発生異常により胎性致死となることから、AM-RAMP2 系の血管新生、血管恒常性制御作用を明らかとした。一方、AM や RAMP2 は様々な癌との関連性が報告されている。本研究では、誘導型血管内皮細胞特異的 RAMP2^{-/-} (DI-E-RAMP2^{-/-})を樹立し、腫瘍の増殖と転移における AM-RAMP2 系の意義を検討した。</p> <p>その結果、田中愛は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">DI-E-RAMP2^{-/-}の腫瘍細胞皮下移植モデルでは、原発巣の血管新生が減弱し、腫瘍増殖が抑制されることが明らかとなった。DI-E-RAMP2^{-/-}では、血管先端部の tip 細胞の形成不全による血管新生の低下が認められた。一方、メラノーマ細胞の自然肺転移モデルでは、DI-E-RAMP2^{-/-}において、肺への転移率が有意に亢進した。DI-E-RAMP2^{-/-}の原発巣内の血管は細く、コイル状になっていた。腫瘍血管内皮細胞間の結合が脆く、血管構造が不安定化していた。DI-E-RAMP2^{-/-}の腫瘍内血管で内皮間葉系転換(EndMT)様の所見が認められた。初代培養肺血管内皮細胞に TGF-β を添加し、EndMT 誘導を行うと、DI-E-RAMP2^{-/-}では EndMT が有意に増加した。血管の RAMP2 遺伝子欠損により、転移予定先となる肺では、肺血管内皮細胞の形態異常が引き起され、VE-カドヘリンやアクチンの発現も低下していた。更に、早期の段階から肺内に炎症細胞の集積を認め、それに伴い、腫瘍細胞遊走因子とされる S100A8/A9 の発現亢進と共に、その下流標的となる SAA3 の発現も著明に亢進していた。AM を持続投与すると、原発巣内の血管を太く、安定化させ、EndMT 様の変化が抑制された。血管内皮細胞において RAMP2 を過剰発現させると細胞間接着が強固になり、血管透過性を抑制した。更に、RAMP2 過剰発現内皮細胞は腫瘍細胞の接着を抑制した。血管内皮細胞特異的に RAMP2 を過剰発現したトランスジェニックマウス(E-RAMP2 Tg)を樹立した。E-RAMP2 Tg では自然肺転移が抑制され、生存率の改善を認めた。 <p>これらの結果から、血管内皮細胞の RAMP2 欠損は、腫瘍血管新生を抑制する一方で、転移を促進することが明らかとなった。AM-RAMP2 系による血管恒常性維持機構に着目することで、癌転移を抑制する新しい治療法への展開が期待される。</p> <p>以上の結果から、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			