The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Changes in blood vessel maturation in the fibrous cap of the tumor rim
Author(s)	髙良, 和宏
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55801
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	髙良　和宏
論文題名 Title	Changes in blood vessel maturation in the fibrous cap of the tumor rim (血管新生阻害剤治療後は腫瘍縁部において成熟な血管が残存している)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

がん治療において血管を標的とした「血管新生阻害療法」が確立され、抗VEGF療法が臨床応用されている。しかし抗VEGF療法では腫瘍組織の中心部と周辺部においても抗VEGF療法の効果が異なることが報告されている。これらより腫瘍の部位によって血管の特徴が違うことが明らかであるが、詳細に検討されていない。そこで本研究では腫瘍部位の違いに着目し、血管新生阻害剤投与後の反応性を評価した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

ヒト大腸癌細胞株HT29, Colo320DMを皮下に移植し担癌モデルマウスを作成した。血管内皮細胞をCD31および血管壁細胞をa-SMAで染色し、血管の成熟度を壁細胞で覆われた血管の割合で評価した。はじめに癌細胞を皮下に移植し、経時的な癌組織における血管形成を評価した。その結果、腫瘍周辺部において移植直後より血管は存在するが壁細胞で被覆されておらず未成熟な血管であった。しかし、癌の成長とともに腫瘍周辺部の血管は壁細胞で被覆された成熟な血管が形成されていた。一方、腫瘍内部の血管は壁細胞で覆われた成熟血管は皆無であった。そこで、血管新生阻害剤としてVEGFの中和抗体Bevacizumab、VEGFR1, 2, 3に対して比較的選択性が高いチロシンキナーゼ阻害剤であるAxitinibを使用し、腫瘍部位の違いにおける血管への効果を比較した。担癌マウスに血管新生阻害剤を投与後の腫瘍を回収し、血管密度・成熟血管の割合を検討した。その結果、血管新生阻害剤投与後は腫瘍内部においては、血管が顕著に退縮していることが確認されたが、腫瘍の外側の腫瘍縁において血管新生阻害剤投与後においても形態がいびつな形態の血管が残存し、未投与群と比較して壁細胞で覆われた成熟血管の割合が増加していることが明らかとなった。

〔総　括(Conclusion)〕

血管新生阻害剤により腫瘍内部の未成熟な血管の退縮が誘導されるが、腫瘍周辺部において成熟な血管が残存していることが明らかとなった。腫瘍組織に酸素・栄養を供給している腫瘍周辺部の血管も制御することの重要性が示唆された。また、正常化された腫瘍血管は免疫細胞が腫瘍組織内に浸潤できるルートとして考えられるようになってきており、血管新生阻害剤投与後に残存している腫瘍縁部の成熟血管を免疫細胞の浸潤ルートとして活用することが今後新たながん治療の開発に繋がる可能性がある。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）		髙良　和宏	
論文審査担当者		（職）	氏　　名
	主　査	大阪大学教授	高倉 伸幸
	副　査	大阪大学教授	岡田 雅人
	副　査	大阪大学教授	原 英二

論文審査の結果の要旨

本研究は、現在臨床でも用いられている癌血管新生抑制剤の、腫瘍内部と腫瘍外部の反応性の違いについて解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. マウス皮下に癌細胞を移植後、腫瘍外部の血管を経時的に観察したところ、移植直後ではペリサイトで被覆していない未成熟な血管であったが、癌組織の成長に伴いペリサイトで被覆された成熟な血管が増加していることが明らかになった。
2. 癌血管新生抑制剤であるBevacizumab、Axitinibを用いた治療後の血管を観察したところ、腫瘍内部では血管が退縮していたが、腫瘍外部では、成熟な血管の割合が上昇していることが明らかになった。
3. Bevacizumab投与後の腫瘍外部の血管機能として血管透過性を評価したところ、Bevacizumab投与後の血管は透過性が抑制され、機能としても改善されていることが明らかになった。

以上、本論文は腫瘍外部の血管に着目し、血管新生抑制剤に対する腫瘍内部の血管との反応性の違いを明らかにした。癌血管新生抑制剤投与後の癌再発のメカニズムの解明に貢献したと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。