

| | |
|---------|----------------------------------|
| 氏名 | 松本 洋介 |
| 授与した学位 | 博士 |
| 専攻分野の名称 | 薬学 |
| 学位記授与番号 | 博甲第 3600 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 20 年 3 月 25 日 |
| 学位授与の要件 | 博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 1 項該当) |
| 学位論文の題目 | HGF 媒介性がん-間質相互作用の抗腫瘍薬による制御に関する研究 |
| 論文審査委員 | 教授 合田 榮一 教授 川崎 博己 准教授 有元 佐賀恵 |

学位論文内容の要旨

肝細胞増殖因子 (HGF) が発見、精製され、大量の組換え体 HGF の供給が可能になった。その結果、多くの研究者により HGF の生理作用の研究が行なわれ、HGF は組織・器官の維持、修復を担う再生因子として働くことが示され、治療薬としての応用が期待されている。しかし、一方で HGF はがん-間質相互作用のメディエーターとしてがんの悪性化、予後不良にも関与することが示されている。この相互作用を抑制することはがんの治療につながるものであり、著者は間質細胞からの HGF 産生と HGF によるがん細胞の活性化に注目し、この過程に及ぼす抗腫瘍薬の作用を解析した。

著者は既知の抗腫瘍薬である histone deacetylase (HDAC) 阻害剤及びレチノイン酸がヒト真皮線維芽細胞における HGF 産生誘導を抑制することを明らかにした。バルプロ酸 (VPA) をはじめとする HDAC 阻害剤は PMA、増殖因子、8-bromo-cAMP 及び PGE₂ による HGF 産生誘導を強く抑制し、その中でも増殖因子及び PGE₂ による誘導に対する抑制作用が強かった。本抑制作用は mRNA レベルでも認められ、転写抑制因子の新規合成を介さずに発揮された。また MAPK よりも下流に作用すること及び HGF mRNA の安定性の低下、分解の促進が少なくとも一部関与することが示唆された。一方、ATRA は IL-1 β 及び IFN- γ 誘導性 HGF 産生及び HGF mRNA 発現を抑制した。本抑制作用は既知の HGF 産生抑制因子である TGF- β 及び dexamethasone よりも弱かった。また、ATRA の作用点は、MAPK 経路の下流に存在することが示唆された。さらに VPA が細胞増殖抑制あるいは細胞毒性を示さずに HGF によって誘導される HepG2 肝がん細胞の細胞浸潤を抑制することを明らかにした。

以上のように本研究で私は、既知の抗腫瘍薬が HGF/c-Met 経路を介したがん-間質相互作用を抑制することを見出した。本研究は抗腫瘍薬の新たな作用機序を示したものであり、HGF/c-Met を介したがんの悪性化、予後不良を改善するための医薬品を開発する上で重要な知見になるものと思われる。

論文審査結果の要旨

肝細胞増殖因子（HGF）は組織・器官の維持、修復を担う再生因子として働くことが示され、組織再生治療薬としての応用が期待されている。しかし、一方で HGF はがん-間質相互作用のメディエーターとしてがんの悪性化、予後不良にも関与することが示されており、この相互作用を抑制することはがんの治療につながるものである。本論文で著者は間質細胞からの HGF 産生と HGF によるがん細胞の活性化に注目し、この過程に及ぼす抗腫瘍薬の作用を解析した。既知の抗腫瘍薬であるバルプロ酸（VPA）をはじめとする histone deacetylase（HDAC）阻害剤及びレチノイン酸（ATRA）がヒト真皮線維芽細胞における HGF 産生誘導を強く抑制することを明らかにした。HDAC 阻害剤は PMA、増殖因子、8-bromo-cAMP 及び PGE₂ による HGF 産生誘導を強く抑制し、その作用は mRNA レベルでも認められ、転写抑制因子の新規合成を介さずに発揮された。また MAPK よりも下流に作用すること及び HGF mRNA の安定性の低下、分解の促進が少なくとも一部関与することが示唆された。一方、ATRA は IL-1 β 及び IFN- γ 誘導性 HGF 産生及び HGF mRNA 発現を抑制し、その作用点は、MAPK 経路の下流に存在することが示唆された。さらに VPA が細胞毒性を示さずに HGF により誘導される HepG2 肝がん細胞の細胞浸潤を強く抑制することを明らかにした。このように本研究は、既知の抗腫瘍薬が HGF/c-Met 経路を介したがん-間質相互作用を抑制すること明らかにし、抗腫瘍薬の新たな作用機序を示したものであり、HGF/c-Met を介したがんの悪性化、予後不良を改善するための医薬品を開発する上で重要な知見になるものと思われる。加えて、学位（博士）論文に関する評価基準を満たしており、博士（薬学）の学位に値すると判断する。