

称号及び氏名 博士 (保健学) 永野 ひかる

学位授与の日付 令和2年3月31日

論文名 Vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) regulates epidermal growth factor receptor (EGF-R) to promote proliferation in colon cancer cells.  
血管内皮増殖因子受容体-1(VEGFR-1)は表皮増殖因子受容体(EGF-R)を介して大腸がん細胞の増殖を制御する

論文審査委員 主査 近藤 茂忠  
副査 乾 博  
副査 神谷 重樹

## 学位論文の要旨

本論文は、大腸がん細胞に発現する血管内皮増殖因子受容体1 (Vascular endothelial growth factor receptor : VEGFR-1) の新たな機能とその分子メカニズムを解明した。

血管内皮増殖因子 (VEGF) は血管内皮細胞に作用して、その増殖・分化・遊走を誘導することで腫瘍血管を新生させる。この腫瘍血管は、がん組織に十分な酸素や栄養分を供給するために重要である。がん細胞はこの VEGF を過剰発現・過剰分泌することで、腫瘍血管新生を介して間接的にがん細胞の過剰増殖を引き起こしている (パラクライン作用) ことがよく知られている。

これまで、VEGF は血管内皮細胞のみに作用し、血管新生だけに関与すると考えられてきたが、近年、種々のがん細胞 (大腸がん、胃がん、膵臓がん、乳がんなど) も VEGFR を発現していることが解ってきた。上述の通り、がん細胞は VEGFR のリガンドを過剰発現・過剰分泌することから、VEGF は血管新生以外の作用、つまり、がん細胞自身に直接作用するオートクライン機能を持つことが示唆されている。最近、種々のがん細胞 (乳がん、胃がん、膵がん) に発現する VEGFR-1 は、そのリガンドである VEGF と PlGF (placental growth factor) によって活性化され (オートクライン経路)、がん細胞の増殖に寄与していることがいくつかの論文で報告されている。事実、本研究においてもヒト大腸がん細胞の VEGFR-1 を活性化すると、細胞増殖が正に制御されることを見出した。しかしながら、VEGFR-1 によるがん細胞増殖制御の詳細な分子メカニズムはよく解っていない。

本研究では、大腸がん細胞の増殖における VEGFR-1 機能とその分子メカニズムを明らかにした。まず、VEGF/VEGFR-1 オートクラインシステムによる大腸がん細胞の増殖は、がん細胞増殖のメインシグナルとして知られている Epidermal growth factor (EGF) 経路を介していることを明らかにした。さらにその分子メカニズムとして、VEGF シグナルによって VEGFR-1 と EGF-R のヘテロ複合体が形成されること、その結果 EGF-R が細胞膜上に安定化されることを明らかにした。通常、EGF-R に EGF が結合すると、EGF-R の細胞内取り込みと分解が促進され、過剰な EGF シグナルをシャットダウンする機構が働く (EGF シグナルのネガティブ・フィードバック機構)。一方、VEGF/VEGFR-1 のオートクラインシグナルは EGF-R を細胞膜上に長時間、安定に維持させることで、EGF 増殖シグナルを継続的に受容できるようにして、がん細胞の増殖を強く促進させると考えられた。

本研究は、がん細胞の VEGF/VEGFR-1 のオートクライン機構の役割として、VEGF シグナルが直接 EGF シグナルを制御する新たな共働システムの存在を解明した。この研究成果の臨床腫瘍学的な意義は、VEGF/VEGFR-1 を標的とした分子標的治療薬は、従来の標的である血管内皮細胞のみならず、がん細胞にも直接作用して抗腫瘍効果を発揮する可能性を示唆

することである。事実、VEGFR-1を阻害する分子標的治療薬（Aflibercept）は、種々の臨床試験において高い抗腫瘍効果を挙げている。この高い効果は VEGF のオートクライン増殖経路およびパラクライン血管新生経路という2つの異なった経路を同時に阻害し、がん細胞の増殖を相加・相乗的に抑制しているからであると考えられる。

本研究は、これまで詳細が不明であった大腸がん細胞の増殖における VEGF/VEGFR-1 のオートクライン機構の重要性を明らかにした。さらにその分子メカニズムとして、VEGF システムと EGF システムの新規クロストーク機構の存在を解明した。本研究の結果は、これまでに臨床開発・臨床応用されている種々の VEGFR 分子標的薬がもつ新たな可能性を提供しうるものである。

## 論文審査結果の要旨

本研究の目的は、大腸がん細胞に発現する血管内皮増殖因子受容体 1 (Vascular endothelial growth factor receptor : VEGFR-1) の新たな機能とその分子メカニズムを解明することである。

本研究では、大腸がん細胞の増殖制御における VEGFR-1 の重要性を明らかにした。まず、VEGF/VEGFR-1 オートクラインシグナルによって活性化する大腸がん細胞の増殖は、がん細胞増殖の中核シグナルとして知られている Epidermal growth factor (EGF) 経路を介していることを明らかにした。さらにその分子メカニズムとして、VEGF シグナルによって VEGFR-1 と EGF-R のヘテロ複合体が形成され、EGF-R が細胞膜上に長時間安定化されること、その結果、EGF 増殖シグナルを継続的に受容できるようにすることで、がん細胞の増殖を強く促進させることを見出した。一方、VEGFR-1 オートクラインシグナルを阻害すると EGF-R を素早く不安定化し、EGF 増殖シグナルを受容できなくすることで細胞増殖を負に制御した。さらに、VEGFR-1 阻害はがん細胞の遊走能および浸潤能を活性化させた。

本研究は、これまで詳細が不明であった大腸がん細胞の VEGF/VEGFR-1 のオートクライン機構の役割として、VEGF シグナルが直接 EGF シグナルを制御する新たな共働システムの存在を解明した。さらに、VEGF/VEGFR-1 システムは、細胞外の VEGF の有無を感知することで大腸がん細胞の増殖形質と浸潤形質を制御している可能性を明らかにした。本研究の結果は、これまでに臨床開発・臨床応用されている種々の VEGFR 分子標的薬がもつ新たな可能性を提供するものである。以上より、本研究は博士の学位論文に値する研究であると評価する。