

京都大学	博士 (医学)	氏名	杉田 義人
論文題目	Inhibition of VEGF receptors induces pituitary apoplexy: an experimental study in mice (VEGF 受容体の阻害は下垂体卒中を誘発する: マウスにおける実験的研究)		
(論文内容の要旨)			
【背景と目的】 抗血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) 療法は様々な癌の治療方法として使用されるようになってきており、脳神経外科領域では膠芽腫に対して用いられている。難治性下垂体腫瘍に対しても効果を示す報告がなされており、抗 VEGF 療法は治療の選択肢になる可能性があるが、抗 VEGF 療法の正常下垂体に対する影響については十分に理解されていない。OSI-930 は VEGFR1 と VEGFR2 の阻害剤であり、第 1 相試験においてヒトでの耐用性が明らかになっている。抗 VEGF 療法の主要な副作用として出血が報告されているが、今回 OSI-930 の下垂体の血管に対する影響を評価するために実験を行った。			
【方法】 8~12 週齢の C57BL/6N 雄マウスに、OSI-930 を 100mg/kg の用量で腹腔内に 1 日間、3 日間、6 日間の期間投与を行い、最終投与から 24 時間後に下垂体を採取した。10 μ m の厚さで HE 染色を行った。Isolectin B4 染色で下垂体血管を描出して解析する妥当性を血管内皮細胞マーカーである抗 PECAM1 抗体や抗 PLVAP 抗体での免疫染色で検討し、Isolectin B4 染色での下垂体前葉と中葉の血管の定量化を行った。周皮細胞マーカーである抗 PDGFR- β 抗体と、抗 VE-cadherin 抗体でも免疫染色を行い評価した。また、摘出した下垂体から mRNA を抽出し定量 PCR 解析を行った。			
【結果と考察】 OSI-930 の 1 日間投与群では下垂体卒中は生じなかったが、3 日間投与群では 6 例中 4 例に、6 日間投与群では 5 例中 5 例に下垂体卒中が生じていた。脳出血は 1 例も生じなかった。3 日間投与群ではラトケ腔を中心に出血が生じていたが、6 日間投与群では前葉と中葉と後葉からも出血が生じており、用量依存性に出血の増悪がみられた。Isolectin B4 染色での下垂体前葉と中葉の血管の定量化を行うと、OSI-930 用量依存性に前葉の血管面積や分枝数、中葉の血管数の減少がみられた。下垂体の定量 PCR 解析を行うと、VEGFR1 と VEGFR2 が有意に減少しており、薬剤の効果を示していた。出血のよく生じるラトケ腔周囲の血管を抗 VE-cadherin 抗体での染色と抗 PDGFR- β 抗体で染色して観察したところ、ラトケ腔周囲の毛細血管には VE-cadherin と周皮細胞が乏しいことがわかった。VEGFR 阻害薬投与により下垂体卒中が生じ、出血頻度の多いラトケ腔周囲の毛細血管には VE-cadherin や周皮細胞が乏しく、抗 VEGF 療法による血管の退縮が強く、出血の原因と考えられた。			
【結論】 抗 VEGF 療法により下垂体卒中が誘発された。本研究で、抗 VEGF 療法には下垂体卒中を生じるリスクがあることを初めて示すことができた。抗 VEGF 療法中には頭痛や倦怠感などの下垂体卒中を示唆する症状に注意し、疑わしい場合は頭部画像検査やホルモン検査を考慮する必要がある。			

(論文審査の結果の要旨)

抗 VEGF 療法は様々な癌の治療に用いられているが、正常下垂体に対する影響については十分には理解されていない。本研究の主目的は、VEGFR1 と VEGFR2 の阻害剤 (OSI-930) によるマウスの下垂体血管に対する影響を明らかにすることである。

OSI-930 を腹腔投与したマウスの下垂体を採取し、HE 染色、レクチン染色、免疫染色、定量 RT-PCR で解析した。OSI-930 の 1 日間投与群では下垂体に変化は認めず、3 日間投与群では 66.7%、6 日間投与群では 100% の頻度で下垂体に出血をきたしていた。OSI-930 は下垂体卒中を誘発すると考えられた。また、ラトケ腔を中心に出血が生じていることから、ラトケ腔近傍が出血好発部位であると考えられた。レクチン染色で OSI-930 を投与した下垂体血管を定量的に解析した結果、前葉の血管面積や分枝数の減少と中葉の血管数の減少を認めた。定量 RT-PCR にて VEGFR1 と VEGFR2 の発現が低下していた。免疫染色での解析の結果、出血頻度の高いラトケ腔周囲の毛細血管には VE-カドヘリンと周皮細胞が乏しく、血管の脆弱性が出血の原因となっている可能性があると考えられた。

以上の研究は、抗 VEGF 療法による下垂体卒中誘発のリスクを初めて示し、本療法の下垂体血管に対する作用の解明に貢献し、より安全な化学療法の開発に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 3 月 3 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降