

学位授与番号：甲 957 号

氏 名：古谷和裕

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 26 年 2 月 12 日

学位論文名：

血管新生阻害剤 sunitinib のマウス関節炎における治療効果

主論文名：

Therapeutic effects of sunitinib,one of the anti-angiogenetic drugs,in a murine arthritis.

(血管新生阻害剤 sunitinib のマウス関節炎における治療効果)

学位審査委員長：丸毛啓史教授

学位審査委員：池上雅博教授、相羽恵介教授

## 論文要旨

論文提出者名	古谷和裕	指導教授名 黒坂大太郎
<p data-bbox="244 461 488 499">主論文題名</p> <p data-bbox="228 580 1417 663">Therapeutic effects of sunitinib, one of the anti-angiogenetic drugs, in a murine arthritis.</p> <p data-bbox="248 680 1198 725">(血管新生阻害剤 sunitinib のマウス関節炎における治療効果)</p> <p data-bbox="228 741 983 781">Mod Rheumatol. 2013 Dec 2. [Epub ahead of print]</p> <p data-bbox="228 853 1414 1081">関節リウマチ (RA) は主に関節滑膜の炎症性増殖を主体とする全身性関節炎である。増殖滑膜には豊富な新生血管がみられるため、血管新生阻害療法が奏功する可能性があるが、RA に対する血管新生阻害治療はまだ臨床応用されていない。実用化すれば、難治例への効果や併用療法による相乗効果などが期待される。</p> <p data-bbox="228 1104 1414 1332">腎細胞癌等に対する血管新生阻害薬の一つ sunitinib は、内服型の VEGF (vascular endothelial growth factor;血管内皮増殖因子) 受容体チロシンキナーゼ阻害薬である。我々はこの sunitinib に着目し、将来的な臨床応用へ発展させるべく、関節炎モデルマウスを用いて、同薬剤の関節炎抑制効果について検討した。</p> <p data-bbox="228 1355 1414 1583">まず、ウシII型コラーゲン誘導性関節炎を発症させたマウスに sunitinib の 30,60mg/kg/day 腹腔投与を行った。そして、コントロール群と投与群間で関節炎点数、発症率、病理学的スコア、骨密度、滑膜の微小血管密度を比較した。また、発症早期と晩期で投与期間を分け、関節炎重症度と発症率の推移を観察した。</p> <p data-bbox="228 1606 1414 1744">結果、Sunitinib 投与群においては、コントロール群と比べて、用量依存性に関節炎重症度、発症率、病理学的スコアの低下を認めたが、滑膜微小血管密度については低用量投与群においても著明な低下がみられた。</p> <p data-bbox="228 1767 1414 1883">sunitinib はマウス CIA モデルにおいて関節炎抑制効果を示し、特に滑膜血管新生を顕著に抑えていると考えられた。この化合物のリウマチ関節炎に対する治療薬としての可能性を示した結果となった。</p>		

## 論文審査の結果の要旨

古谷和裕氏提出の学位申請論文は、主論文1編1冊の英文論文と副論文4編4冊より成る。主論文は、「Therapeutic effects of sunitinib, one of the anti-angiogenic drugs, in a murine arthritis. (血管新生阻害剤sunitinibのマウス関節炎における治療効果)」と題するModern Rheumatology (IF:1.716)に掲載された英文論文で、リウマチ膠原病内科の黒坂大太郎教授の研究指導により作成されたものである。以下に、これらの論文に基づくthesisの要旨と論文審査委員会の結果を報告する。

**【背景】** 関節リウマチ (RA) は主に関節滑膜の炎症性増殖を主体とする全身性関節炎である。増殖滑膜には豊富な新生血管がみられるため、血管新生阻害療法が奏功する可能性があるが、RAに対する血管新生阻害治療はまだ臨床応用されていない。実用化すれば、難治例への効果や併用療法による相乗効果などが期待される。

**【目的】** 腎細胞癌等に対する血管新生阻害薬の一つ sunitinib は、内服型の VEGF (vascular endothelial growth factor;血管内皮増殖因子) 受容体チロシンキナーゼ阻害薬である。古谷氏らはこの sunitinib に着目し、将来的な臨床応用へ発展させるべく、関節炎モデルマウスを用いて、同薬剤の関節炎抑制効果について検討した。

**【方法】** ウシII型コラーゲン誘導性関節炎(collagen induced arthritis:CIA)を発症させたマウスに sunitinib の 30,60mg/kg/day 腹腔投与を行った。そして、コントロール群と投与群間で関節炎点数、発症率、病理学的スコア、骨密度、滑膜の微小血管密度を比較した。また、発症早期と晩期で投与期間を分け、関節炎重症度と発症率の推移を観察した。

**【結果】** Sunitinib 投与群においては、コントロール群と比べて用量依存性に関節炎重症度、発症率、病理学的スコアの低下を認めたが、滑膜微小血管密度については低用量投与群においても著明な低下がみられた。

**【結論】** Sunitinib はマウス CIA モデルにおいて関節炎抑制効果を示し、特に滑膜血管新生を顕著に抑えていると考えられた。この化合物のリウマチ関節炎に対する治療薬としての可能性を示した結果となった。

以上の論文に対して、去る平成 26 年 2 月 3 日に、池上雅博教授、相羽恵介教授のご出席を得て、公開で学位論文審査会を開催した。古谷氏の研究概要の発表に続いて口頭試験を行った。席上、1) Collagen induced arthritis(CIA)の発生機序はなにか、2) CIA マウスとヒト RA の病理所見の類似点、相違点はなにか、3) Sunitinib 投与により肉眼的、組織学的重症度が軽減しているが、組織学的にどの部分に変化・改善しているのか、4) パンヌスは消失するのか、5) Sunitinib 投与による骨密度低下の抑制のメカニズムはなにか、6) CIA マウスに sunitinib 投与による副作用はなかったか、など多くの質問がなされた。これに対して古谷氏は、適切に回答した。その後、両教授と慎重に審議した結果、古谷和裕氏の提出論文は、sunitinib が滑膜血管新生を阻害することにより、関節炎抑制効果を示し、リウマチ関節炎に対する新たな治療薬としての可能性を

示した点で学位申請論文として、その価値十分と判断した次第である。