

Dll4 の阻害による非生産的な血管形成の促進と腫瘍抑制効果

神山 洋

腫瘍の増殖は、それに伴う新生血管が必要であり、腫瘍の進行は腫瘍血管密度と相関することが多い。血管内皮増殖因子の一つである VEGF は、血管新生に最も重要と考えられているため、これまでに VEGF 中和抗体や VEGF シグナル伝達系を標的とした様々な研究が腫瘍血管新生を抑制するために行われてきた。

本論文では、腫瘍血管に特異的に存在し、Notch リガンドの一つとして知られる Dll4 が腫瘍の血管内皮細胞の増殖および分化の制御に独特の役割を持っており、Dll4/Notch シグナル系が VEGF によって誘導される血管新生の負の調節因子として機能していることを示した。つまり、腫瘍血管新生が増強するにもかかわらず、その新生血管の機能が正常血管と異なるために腫瘍増殖が抑制されるという報告がなされたので紹介する。

紹介論文

Blockade of Dll4 inhibits tumor growth by promoting non-productive angiogenesis.

Noguera-Troise I., et al. & Thurston G. (Regeneron Research Laboratories)

Nature, 444, 1032-1037, 2006.

要旨

Dll4 は、これまでに胚形成期の血管発生や動脈新生に不可欠であることが知られていたが、血管形成や腫瘍血管新生の過程に Dll4 を介した Notch 経路がどのように関与しているかは不明であった。そこで、マウス皮下腫瘍モデルを用いて、Dll4/Notch 経路の腫瘍血管新生と腫瘍増殖の関連を検討した。Dll4 経路を阻害することにより血管形成能が高まり、腫瘍における血管密度が増加したが、この増加した血管は流量が少ない上、低酸素状態が強かった。さらに、これらの血管が増加した腫瘍においては、腫瘍増殖が抑制され、抗 VEGF 治療に抵抗性の腫瘍においても同様の結果が得られた。したがって、Dll4 は腫瘍血管形成に対して負の調節因子として機能しており、その阻害によって腫瘍増殖と血管密度の関連が乱れることで腫瘍抑制効果が得られたと考えられる。以上より、Dll4 が固形腫瘍の治療のための新たな標的となりうる可能性を示唆する。

参考文献

Inhibition of Dll4 signaling inhibits tumor growth by deregulating angiogenesis.

Ridgway J., et al. & Yan M. (Tumor Biology & Angiogenesis, Genentech, Inc.)

Nature, 444, 1083-1087, 2006.