

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1608 号	氏名	辻中 海斗
審査委員	主査 高山 哲治 副査 秦 広樹 副査 古川 順也		

題目 Angiogenesis inhibitor-specific hypertension increases the risk of developing aortic dissection

(血管新生阻害剤特異的な高血圧は大動脈解離発症のリスクを高める)

著者 Kaito Tsujinaka, Yuki Izawa-Ishizawa, Koji Miyata, Toshihiko Yoshioka, Kohei Oomine, Honoka Nishi, Masateru Kondo, Syuto Itokazu, Tatsumi Miyata, Takahiro Niimura, Maki Sato, Fuka Aizawa, Kenta Yagi, Masayuki Chuma, Yoshito Zamami, Mitsuhiro Goda, Keisuke Ishizawa

2023年9月16日発行 Biomedicine & Pharmacotherapy

第167巻115504ページに発表済

DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115504

(主任教授 石澤 啓介)

要旨 血管新生阻害剤は、大腸癌や肺癌、腎癌など様々な癌種に対して使用されている。副作用として高血圧や腎機能障害、神経毒性、食思不振などが知られているが、近年、血管新生阻害剤使用中の患者における大動脈解離発症の報告が増加している。その発症はまれではあるものの、重篤な副作用であるため適切なマネジメントが求められている。そこで本研究では、血管新生阻害剤と大動脈解離の連関を明らかにする目的で、大規模医療情報データベー

スを用いた血管新生阻害剤のリスク解析、大動脈解離易発症モデルマウス、培養細胞を用いた病態解明を試みた。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) 米国 FDA 副作用報告データベース (FDA Adverse Event Reporting System : FAERS) を用いた解析では、ベバシズマブやスニチニブなどの血管新生阻害剤において、大動脈解離の発症頻度が有意に高かった。また、高血圧を誘発することが知られている薬剤において、ノルエピネフリンやデキサメタゾンなどのように大動脈解離の発症頻度に影響を与えない薬剤も認められた。
- 2) 日本医療データセンター (Japan Medical Data Center : JMDC) のデータベースを用いた後ろ向きコホート研究では、血管新生阻害剤使用患者において、アテローム性硬化症および脂質異常症の既往歴が大動脈解離発症と有意に関連していることが示された。一方、血管新生阻害剤投与以前の高血圧症の有無との関連は見られなかった。
- 3) 大動脈解離易発症モデル (LAB) マウスにスニチニブを4週間投与したところ、対照マウスに比べて4週目の収縮期血圧が有意に高く、大動脈解離の発症率も高かった。また、intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 およびエンドセリン-1 の発現は、スニチニブ群の大動脈組織において増加していた。ICAM-1、エンドセリン-1 の発現上昇は培養ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた *in vitro* 試験でも同様の結果が得られた。

以上より、血管新生阻害剤による大動脈解離発症リスクは、血管内皮細胞障害とエンドセリン-1 発現誘導などによる血圧上昇に関連することが示唆された。本研究成果は、安全な抗癌剤治療および副作用マネジメントの確立において有用となる知見であり、その臨床的意義は高く、学位授与に値すると判定した。