

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 名取 健

本研究は腫瘍血管新生における骨髄由来血管前駆細胞の関与を明らかにするため、骨髄幹細胞に作用する G-CSF の腫瘍増殖、腫瘍血管新生に与える効果の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. マウス大腸癌細胞 CMT93 を C57BL/6J マウスの左大腿部に皮下接種し、マウスには G-CSF もしくは生食を腹腔内投与したところ、G-CSF 群で腫瘍増殖は有意に促進された。G-CSF は *in vivo* において腫瘍増殖を促進させることが示された。
2. 培地に各濃度の G-CSF を添加し、CMT93 細胞を培養したところ、24時間後の細胞数に有意な差は認められなかった。G-CSF は *in vitro* では腫瘍細胞増殖に影響を与えないことが示された。
3. 癌細胞移植後21日目に腫瘍を採取し、血管内皮を特異的に染色する抗 CD31 抗体による免疫組織染色を行ったところ、腫瘍内に新生した血管の内皮細胞が CD31 陽性として明らかとなった。G-CSF 群の毛細血管密度はコントロール群と比較して有意に高かった。G-CSF 群において腫瘍血管新生は増強していることが示され、腫瘍増殖は腫瘍血管新生と関連があることが示唆された。
4. マーカー遺伝子 LacZ が発現している ROSA26 マウスの骨髄で骨髄を置換した野生型マウスに癌細胞 CMT93 を皮下接種し、マウスには G-CSF を投与した。7日後、腫瘍を採取し、抗 CD31 抗体および抗 LacZ 抗体による蛍光免疫二重染色を行い、共焦点レーザー顕微鏡で観察したところ、腫瘍内の CD31 陽性血管内皮に LacZ が発現している骨髄細胞由来のものがみられた。腫瘍内に新生した血管内皮に骨髄細胞由来のものが示された。

以上、本論文は骨髄幹細胞を刺激する G-CSF が腫瘍血管新生を増強、腫瘍増殖を促進させることを示し、マーカー遺伝子導入マウス骨髄移植モデルにて骨髄由来細胞が腫瘍血管新生に寄与していることを明らかにした。本研究はこれまで未知に等し

かった骨髄由来血管前駆細胞が腫瘍血管新生に関与するという新しい概念を提唱し、血管新生の機序の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。