

[課程一2]

審査の結果の要旨

氏名 村松 昌

本研究は固形腫瘍の増殖と密接にかかわる腫瘍血管新生における、血管内皮増殖因子受容体1 (VEGFR-1)の働きを検討するため、VEGFR-1 のチロシンキナーゼより下流を欠損している VEGFR-1 チロシンキナーゼ欠損(VEGFR-1 TK (-/-))マウスを用いて、野生型マウスとの腫瘍移植実験による比較検討を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 3種類の腫瘍細胞(HSML 及び LLC、B16)をそれぞれ野生型マウスと VEGFR-1 TK (-/-)マウスに皮下移植し、このうち2種類の腫瘍細胞(HSML 及び B16)において腫瘍の有意な増殖抑制が認められたため、異所性同種間における腫瘍細胞皮下移植実験の系においては、腫瘍増殖に VEGFR-1 のチロシンキナーゼが関与することが示された。

2. VEGFR-1 を発現していると報告されている血管内皮細胞及び単球・マクロファージ系細胞の検討を、上記の系を用いて行った。その結果、腫瘍周辺部位における血管内皮細胞の遊走やマクロファージ系細胞の遊走は野生型マウスに移植した腫瘍と VEGFR-1 TK (-/-)マウスに移植した腫瘍とで変化は認められなかった。しかし、腫瘍内への血管新生及びマクロファージ系細胞の浸潤を比較検討したところ、VEGFR-1 TK (-/-)マウスに移植した腫瘍では、野生型マウスに移植した腫瘍と比較して顕著に抑制されていることを見出した。このことから、移植された固形腫瘍の内部への腫瘍血管新生及びマクロファージ系細胞の浸潤には、VEGFR-1 が関与し、周辺部位まで集積するには VEGFR-1 をほとんど介さない系が存在することが示された。

3. 骨髄由来細胞であるマクロファージ系細胞における VEGFR-1 が、固形腫瘍の増殖に関与するかを検討するため、骨髄提供マウスを野生型及び VEGFR-1 TK (-/-)型に分けて骨髄移植実験を行なったところ、移植した HSML 腫瘍の増殖が VEGFR-1 TK (-/-)型の骨髄を移植したマウスにおいて抑制された。また、このときの腫瘍血管新生及びマクロファージ系細胞の浸潤も腫瘍内で有意に減少していたことを見出した。このことは、VEGFR-1 を介して、骨髄由来細胞が腫瘍内へ浸潤することが腫瘍血管新生だけでなく、腫瘍増殖にも関与することを示す結果であると示唆される。

以上、本論文は VEGFR-1 TK (-/-)マウスを用いた系より、固形腫瘍の増殖や腫瘍血管新生における VEGFR-1 の機能解析を行い、骨髄由来細胞であるマクロファージ系細胞が VEGFR-1 のチロシンキナーゼを介して浸潤すること、それが腫瘍血管新生や腫瘍増殖に寄与することを明らかにした。腫瘍の微小環境と VEGFR-1 の関係性は近年注目されている分野であり、その研究の一環として有意な研究報告であると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。