

## 審査の結果の要旨

氏名 野村 さや香

本研究は、血管新生を抑制する分子を検討し、その中で臨床応用に結び付く標的分子として、テトラスパニン CD82 がその候補となり得る分子であることを見出したもので、ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）における種々の生物学的機能の解析を行い、下記の結果を得ている。

1. 樹立された 3 種類の抗 CD82 抗体（6D7,8E4,4F9）のうち、*in vitro* 2 次元血管新生アッセイにおいて抑制効果が最も強く認められた 4F9 を用いて、HUVEC の増殖能、遊走能、管腔形成能に対する検討を行った。抗 CD82 抗体（4F9）の処理によって、VEGF に刺激される HUVEC の増殖・遊走・管腔形成が有意に抑制されることを示し、CD82 は HUVEC の生物学的機能に関与していることが示唆された。
2. *in vitro* 2 次元血管新生モデルによる検討で、抗 CD82 抗体（4F9）の処理によって血管長や分岐の減少とともに、血管径の狭小化が確認され、血管面積が有意に抑制されることを示し、*in vitro* 血管新生モデルにおける CD82 の関与が示唆された。
3. VEGFR-2 の活性化をイムノブロッティング法で検討し、抗 CD82 抗体（4F9）の処理によって VEGFR-2 のチロシンリン酸化のピークが抑制されることを示し、抗 CD82 抗体（4F9）による血管新生抑制効果のメカニズムの一端が示唆された。
4. CD82 の発現を抑制した HUVEC を用いて、その増殖能・遊走能・血管新生能について検討を行い、それら全てが有意に低下することを示し、CD82 が HUVEC の生物学的機能の維持に重要な役割を持つ可能性が示唆された。

以上、本論文は血管内皮細胞に発現するテトラスパニン CD82 分子のモノクローナル抗体刺激により、血管内皮細胞の増殖・遊走・管腔形成が阻害されることを見出し、さらに、CD82 の発現を抑制した血管内皮細胞においても同様な結果を示したものである。本研究において初めて、CD82 の血管内皮細胞における生物学的機能及び血管新生への関与が示され、今後の研究の発展が期待できるものであり、学位の授与に値するものと考えられる。