

論文審査の結果の要旨

氏名 星野 歩子

本論文は4章からなり、第1章はヒト肺がん患者から採取した血管外膜と肺組織を初期培養して得られた血管外膜由来線維芽細胞 (hVAFs) と肺組織由来線維芽細胞 (hLFs) の生物学的特徴を調べている。この章では特に、hLFs には含まれないが、hVAFs は間葉系幹/前駆細胞を含む細胞集団であることを述べている。

第2章ではhVAFs がhLFs に比べて肺腺がん細胞株の腫瘍形成能上昇させることについて述べている。この現象は3種類の細胞株において検討されており、一般性が調べられている。第1章で報告されているhVAFs に含まれる間葉系幹細胞が腫瘍形成の上昇に寄与しているかどうかについて更にこの章で調べられている。

第3章ではhVAFs がhLFs に比べて肺腺がん細胞株の腫瘍形成能を上昇させる機構を、hVAFs とhLFs による遺伝子発現の網羅的解析により調べている。hVAFs で上昇している発現遺伝子の中で論文提出者はPodoplaninに着目している。実際にPodoplaninが腫瘍形成能上昇に関わることをhVAFs に含まれるPodoplanin陽性細胞と陰性細胞を分取して肺腺がん細胞株とマウス皮下へ移植することで調べている。また、hLFs に含まれるPodoplanin陽性細胞でも同様の結果が得られ、この現象はhVAFs におけるPodoplanin陽性線維芽細胞でのみ見られる現象ではなく、その他の線維芽細胞でも見られることを示している。更にhVAFs に含まれるPodoplanin発現をshRNAを用いて抑制することでhVAFs による腫瘍形成の上昇が打ち消されたことでPodoplaninが腫瘍形成能上昇において機能分子であることを報告している。また、マウス皮下移植における転移能、及びヒト肺腺がん患者の腫瘍内線維芽細胞におけるPodoplanin陽性率がその人の生存率、再発率、及び転移率に関わることを報告しており、このことからPodoplaninは腫瘍形成だけでなくその他の腫瘍進展促進に関わる分子であることが調べられてある。

第4章ではPodoplaninと共に機能している可能性のある分子についてPodoplanin陽性線維芽細胞とPodoplanin陰性線維芽細胞における発現遺伝子の網羅的解析を行うことで検討している。このことから、Podoplanin陽性線維芽細胞で多くの細胞外基質の発現が予想され、それらの存在も腫瘍形成能の上昇に寄与している可能性について述べている。

なお本論文第2章及び第4章で行っている遺伝子の網羅的解析は、佐々木博己先生の研究室との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

以上の内容について論文審査を行い、論文提出者は学位を受けるにふさわしい十分な学識をもつものと認めしたがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。