

氏名 野間和広
授与した学位 博士
専攻分野の名称 医学
学位授与番号 博甲第 3716 号
学位授与の日付 平成20年9月30日
学位授与の要件 医歯学総合研究科病態制御科学専攻
(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 The Essential Role of Fibroblasts in Esophageal Squamous Cell Carcinoma-Induced Angiogenesis
(食道扁平上皮癌細胞により誘導される血管新生における線維芽細胞の本質的役割について)

論文審査委員 教授 佐々木 順造 教授 吉野 正 准教授 岡田 裕之

学位論文内容の要旨

食道扁平上皮癌は、血管新生の豊富な腫瘍とされている。ここに、われわれは新たに開発した3次元 *in vitro* モデルを用いて食道扁平上皮癌細胞が誘導する血管新生における線維芽細胞の果たす役割について検討した。方法：食道扁平上皮癌細胞と食道由来線維芽細胞の同時培養が、3次元 *in vitro* コラーゲンゲル内にてヒト微小血管内皮細胞 (HMVEC) の脈管ネットワーク構造を誘導する方法にて、新たな分析評価を行った (3次元血管新生モデル)。また食道扁平上皮癌細胞によって誘導される線維芽細胞の活性化が、血管新生を誘導するにあたり、transforming growth factor (TGF)- β と vascular endothelial growth factor (VEGF) 依存性の経路を通して行われるか生化学的検討を行った。結果：4種類の食道扁平上皮癌細胞系から調整された培養液が、TGF- β シグナルを通して (食道由来) 線維芽細胞から筋線維芽細胞への形質分化を誘導した。また3次元 *in vitro* 血管新生モデルにおいて線維芽細胞の存在は、HMVEC の十分な脈管ネットワーク形成の必須のものであった。そして食道扁平上皮癌細胞を加えた同時培養においては、そのネットワーク形成がさらに増加した。この血管新生の過程において、癌細胞由来 TGF- β は重要な役割を担うことは、TGF- β の阻害剤投与によりネットワーク形成が完全に阻害された事により証明された。最後に、食道扁平上皮癌細胞由来の TGF- β による血管新生は、線維芽細胞からの VEGF の放出により調節されており、その VEGF 放出は TGF- β 阻害により完全に阻害された。結語：この検討は、食道扁平上皮癌の血管新生誘導反応における線維芽細胞の役割を明示し、そして TGF- β シグナルを薬理的に標的とすることが、この疾患において治療上有用になりうると提案する。

論文審査結果の要旨

食道扁平上皮癌は血管新生の豊富な腫瘍である。本研究は、著者らが開発した3次元 *in vitro* 血管新生モデルを用いて食道扁平上皮癌が誘導する血管新生における線維芽細胞の役割について検討したものである。癌細胞に由来する transforming growth factor (TGF)- β は線維芽細胞の筋線維芽細胞への形質分化を誘導し、TGF- β による血管新生は、筋線維芽細胞からの vascular endothelial growth factor (VEGF) の放出により調節されており、TGF- β 阻害剤は、血管新生、VEGF 放出のいずれも阻害した。

これらの研究は、食道扁平上皮癌の血管誘導反応における線維芽細胞の役割を明らかにし、癌治療における TGF- β の可能性に関して重要な知見を得たものとして、価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。