

学位授与番号	甲第 1672 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 22 日
氏 名	岡 本 里 香
学位論文題目	Hematopoietic Cells Regulate the Angiogenic Switch during Tumorigenesis (血液細胞による腫瘍血管新生の調節機構)
論文審査委員	主 査 教 授 向 田 直 史 副 査 教 授 中 尾 眞 二 教 授 多 久 和 陽

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

血球細胞が種々の血管新生因子・ケモカイン・マトリックスメタロプロテナーゼを産生することで、血管新生過程に関与していることが報告されている。マウス大腸癌細胞株 colon26 を同系マウスに、ヒト前立腺癌細胞株 (PC3) をヌードマウスに、それぞれ接種して生じる2つの腫瘍モデルを用いて、腫瘍部位での血管新生過程における血球細胞の役割を解析し、以下の結果を得た。

- 1) colon26 を接種して生じる腫瘍組織では、毛細血管網の形成に先行して、血球系細胞マーカーである CD45 陽性の成熟血液細胞が浸潤しているのが認められた。造血幹細胞の生存や前駆細胞の増殖に重要な stem cell factor 受容体である c-Kit に対する抗体を投与すると、骨髄抑制によって、末梢血の汎血球減少が誘導されると同時に、既存血管からの Sprouting (出芽) も抑制された。したがって、この腫瘍モデルでは、血球細胞が既存血管から腫瘍内への出芽を誘導していると考えられた。
- 2) PC3 接種によって生じる腫瘍組織では、腫瘍内への CD45 陽性細胞の浸潤は少なく、血管密度は疎であった。腫瘍組織周辺の PECAM-1 陽性毛細血管様構造の周辺に CD45 陽性細胞が集積していた。CD45 陽性細胞の多くは c-Kit を発現し、c-Kit 陽性細胞の約 80% が種々の血球系分化抗原 (Lin) 陰性で、造血幹細胞マーカーである Sca-1 を発現することから造血幹ないし前駆細胞と考えられた。
- 3) PC3 腫瘍組織抽出液中には、最も未分化とされている c-Kit 陽性・Lin 陰性・Tie2 陽性細胞を含む、骨髄細胞由来 c-Kit 陽性細胞に対する、著明な遊走活性が認められた。
- 4) PC3 接種による腫瘍モデルにおいて、c-Kit 中和抗体を投与すると、c-Kit 陽性細胞の腫瘍組織周辺の集積と腫瘍周囲の血管拡張に抑制が見られた。したがって、PC3 腫瘍組織においては骨髄中の造血幹ならびに前駆細胞を含む c-Kit 陽性細胞が腫瘍周囲に動員され、これらが腫瘍周囲に形成される fibrous cap の血管安定化あるいは血管リモデリングを誘導している可能性が示唆された。

本研究を通して、腫瘍の種類によって、腫瘍組織内へ浸潤する血液細胞および浸潤様式が異なり、その結果 c-Kit 中和抗体による血管新生抑制機構も異なる可能性が明らかになった。

本研究は血液学ならびに基礎腫瘍学の進歩に寄与する労作であり、学位に値すると評価された。