

氏名	古 松 毅 之
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 2286号
学位授与の日付	平成14年3月25日
学位授与の要件	医学研究科生理系分子医化学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	HUMAN CHONDROSARCOMA SECRETES VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR TO INDUCE TUMOR ANGIOGENESIS AND STORES BASIC FIBROBLAST GROWTH FACTOR FOR REGULATION OF ITS OWN GROWTH (腫瘍血管新生を誘導するために分泌される血管内皮細胞増殖 因子と腫瘍自身の増殖を調節するために貯蔵される塩基性線維 芽細胞増殖因子のヒト軟骨肉腫における検討)
論文審査委員	教授 許 南浩 教授 清水 憲二 教授 清野 佳紀

学位論文内容の要旨

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)・Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF)は様々な腫瘍で発現が亢進し、腫瘍血管新生を促進する因子として知られている。しかし、ヒト軟骨肉腫における動態は未だ明らかではない。我々は、ヒト軟骨肉腫細胞株(OUMS-27)を用い、*in vivo*における腫瘍性増殖および血管誘導能を調査し、*in vitro*環境下で分泌される因子がヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)の増殖・遊走活性にどのような影響を与えているかを検討した。

OUMS-27細胞はVEGF₁₆₅を主に発現しており、HUVECを用いた検討から、軟骨肉腫における腫瘍血管新生において最も重要な因子であることを確認した。更に、VEGF中和抗体を用いた検討から、血管新生の約70%はVEGF₁₆₅に依存しているものと考えられた。一方、OUMS-27細胞が産生するbFGFは、主に細胞表面もしくは細胞外基質内に蓄積され、Transforming Growth Factor β 1と共に腫瘍細胞増殖に関与していた。

今回の検討により、軟骨肉腫における主要な血管新生誘導因子はVEGF₁₆₅であり、bFGFは主に腫瘍細胞周囲に蓄積され、腫瘍細胞自身の増殖を調節していた。このような結果から、軟骨肉腫の増殖を抑制するためには、VEGF・bFGFの活性を同時に抑制することが効果的であると考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究は、ヒト軟骨肉腫細胞株(OUMS-27)を用いて血管新生に関わる要因とその意義を生体内および培養系で解析したものであり、大略、次のような結果を得た。1) OUMS-27細胞はVEGF、bFGFを産生していた。2) ノードマウスに移植すると、腫瘍の増大に伴って微小新生血管が増加した。3) ヒト血管内皮細胞(HUVEC)の増殖、遊走はOUMS-27細胞の馴化培地で増強したが、抗VEGF抗体でその増強がほぼ抑制された。4) この馴化培地はOUMS-27細胞自体の増殖、遊走も誘導したが、それは抗bFGF抗体で抑制された。5) bFGFはOUMS-27細胞の細胞外基質に蓄積されていた。以上の知見から、古松君は軟骨肉腫の増殖を抑制するのにVEGFとbFGFの作用を抑えることが有効ではないかと結論している。本研究は、多様な技術を駆使してヒト軟骨肉腫細胞株の血管新生に関わる要因についての新たな知見を得たもので、高く評価される。また、背景となる知識も十分に持っていた。

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。