

| | |
|-----------|---|
| 氏 名 | 米倉 由子 |
| 学 位 の 種 類 | 博 士 (医学) |
| 学 位 記 番 号 | 第 7 0 7 号 |
| 認 定 課 程 名 | 防衛医科大学校医学教育部医学研究科 |
| 学位授与年月日 | 令和5年2月17日 |
| 論 文 題 目 | 血管肉腫における高発現遺伝子の探索とその機能解析に関する研究 |
| 審査担当専門委員 | (主査) 浜松医科大学 教授 梶 村 春 彦 和歌山県立 教授 江 幡 正 悟 医 科 大 学 杏 林 大 学 教授 大 西 宏 明 |

審 査 の 結 果 の 要 旨

血管肉腫は間葉系に発生する稀な腫瘍で、一般には悪性度が高く、治療方法も限られている。申請者は、血管肉腫の生物学的、病理学的性格を明らかにするため、それ自体数少ないのであるが、血管肉腫由来の細胞株と健康な血管内皮細胞の系を用いて、発現プロファイルの違いを利用し、血管肉腫にとくに発現する遺伝子の探索を試みた。血管肉腫細胞株 ISO-HAS-B で高発現している上位 100 遺伝子の中から、腫瘍化との関係が示唆されるも比較的研究のされていない二つの遺伝子、osteopontin(OPN)と scinderin(SCIN)に着目して、これらの遺伝子の血管肉腫の病態における意義を探索していった。

まず、OPN, SCIN とともに、mRNA レベルでもタンパク質レベルでも ISO -HAS-B は H DMEC に比べて高発現していた。二つの遺伝子を siRNA で発現抑制することによる細胞の変化を調べた。

OPN の抑制では ISO-HAS-B の増殖能は変化なかったが、SCIN の抑制では増殖能は低下していた。一方、細胞遊走能と浸潤能は OPN 抑制で亢進していたが、SCIN 抑制では、アポトーシス陽性細胞の割合は変化なく、増殖能は低下、遊走能は亢進、浸潤能は亢進傾向なるも有意差はなかった。従来他の腫瘍細胞株における結果とは若干異なる点があり、解釈は難しいものもあったが、抑制実験で、ともに遊走能が増加するといった観察結果については、並行して F-アクチンの重合の亢進が見られており、F-アクチンの動態と種々の細胞生物学的に知られている事項を勘案すると、遊走能亢進の基盤であることが推定された。

申請者はヒト臨床検体を用いて上記の試験管内での観察を検証した。まず、OPN, SCIN

を手術、生検検体の血管肉腫を用いて、免疫組織学的に発現をみた。いずれも良性の血管病変に比べて、血管肉腫で強発現を確認した。20 例ほどの血管肉腫例を対象に、OPN, SCIN の染色性を半定量的にグレーディングし、予後や、survival free time との関係を調べたところ、症例の少なさや、交絡因子の精査が十分でないためか有意な差は得られなかった。

上記の結果から、OPN, SCIN は血管肉腫に高発現しておりながら、抑制実験で遊走能が上がるといった一見パラドキシカルな所見があるが、この 2 遺伝子が、血管肉腫の腫瘍の形成や進展の制御を通じて、その病態に複雑に関与していると結論づけた。より多くの症例数や xenograft といった将来必要な実験についての理解も含め博士課程相当にふさわしい論文であると審査員全員一致で評価し、博士（医学）として合格と判定した。