



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on establishment of novel experimental model of human angiosarcoma and VEGF-targeting therapeutic experiment [an abstract of dissertation and summary of dissertation review]
Author(s)	保科, 大地
Description	配架番号 : 2058
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11042号
Issue Date	2013-06-28
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/53200
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Daichi_Hoshina_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 保 科 大 地

主査 教授 佐邊 壽孝
審査担当者 副査 教授 畠山 鎮次
副査 教授 趙 松吉
副査 教授 田中 伸哉

学 位 論 文 題 名

Studies on establishment of novel experimental model of human angiosarcoma and
VEGF-targeting therapeutic experiment
(新規ヒト血管肉腫の実験モデルの樹立と血管内皮増殖因子標的治療の検討)

血管肉腫は、罹患率は低いものの、悪性度が非常に高い間葉系悪性腫瘍である。様々な臓器に発生するが、特に皮膚に顕著であり、高齢者の頭頸部皮膚等に生じる。放射線療法や化学療法が施行されているが、再発・転移が高頻度である難治癌である。

組織学的解析から、血管肉腫の多くに VEGF 並びにその細胞表面 V 受容体(VEGF receptors: VEGFRs)が発現していることが知られている。従って、血管肉腫において、VEGF/VEGFR が autocrine 回路を形成しており、その増殖や悪性度進展に関与する可能性が指摘されている。一方、VEGF は様々な種類の癌細胞が発現する血管新生因子であることから、既に幾つかの阻害剤が開発され、臨床応用されている。従って、このような VEGF/VEGFR 阻害剤が、血管肉腫に対しても有効である可能性がある。しかしながら、血管肉腫の分子病態は殆ど解明されていない。その原因として、実験系の不備が上げられる。例えば、ヒト血管肉腫由来培養細胞株は、ISO-HAS および AS-M の 2 種しか報告はなく、in vivo のモデル実験系も確立されていない。

このような背景において、本学位論文において著者らは、患者標本から血管肉腫細胞株を樹立し、それを用いて、VEGF/VEGFR シグナルが血管肉腫細胞の増殖に関与しているのかを検討した。

その結果、

1. 放射線治療後、再発した血管肉腫患者から当該組織を単離し、Scid マウス皮下へ移植した。6 ヶ月後、組織学的にヒト血管肉腫と思われる細胞の増殖を認めた。この血管肉腫細胞は、マウス皮下で継代移植可能であり、in vivo 実験モデルとして使える可能性を示した。
2. マウスで増殖した腫瘍組織を単離し、コラゲナーゼ処理後、ヒト血管内皮細胞用培地にて培養し、CD31 陽性培養細胞株を樹立した。この細胞株を HAMON と命名した。HAMON は血管肉腫細胞形態を示し、VEGF, VEGFR を強く発現していた。また、免疫不全マウスへ移植も可能であった。

3. HAMON において、外来性 VEGF に応答する細胞増殖促進が観察された。そこで、抗ヒト VEGF 抗体(bevacizumab)および VEGFR 阻害剤(sunitinib malate)添加効果を調べたところ、両者とも増殖阻害しなかった。その際、VEGF mRNA と蛋白質量、分泌量は変化しなかった。VEGFR2 のチロシンリン酸化にも変化はなかった。

このようなことから、申請者は、VEGF/VEGFR 阻害剤は再発血管肉腫への適用を指示する結果は得られないと結論した。一方、樹立された細胞株は今後の血管肉腫研究に貢献するものと考えられる。

論文審査において、用いた患者標本そのものの解析を行なっておらず、樹立株は6ヶ月にも及ぶマウス個体内での培養後に増殖したものであり、どの程度、血管肉腫としての性質を維持しているのか判定出来ないという事が複数の審査委員から指摘された。しかし、この論文は、これまであまり研究が進んでいないヒト血管肉腫に関して、その培養株を樹立し、治療抵抗性の一端を示したものである。

審査の結果、これらの成果を評価し、大学院課程における取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受ける十分な資格を有するものと判定した。