

氏名	PRIETO VILA MARTA
授与した学位	博士
専攻分野の名称	工学
学位授与番号	博甲第5414号
学位授与の日付	平成28年 9月30日
学位授与の要件	自然科学研究科化学生命工学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Analysis of Tumor Vasculature Developed from Cancer Stem Cells (がん幹細胞を用いた腫瘍血管系の解析)
論文審査委員	教授 妹尾 昌治 教授 大槻 高史 教授 徳光 浩

学位論文内容の要旨

The complexity of tumor vasculature is now widely recognized. It has been demonstrated the contribution of cancer stem cells (CSCs) to tumor vascularization in various aspect, such as angiogenesis, endothelial differentiation, and formation of vasculogenic mimicry (VM). However, these are often analyzed independently by using different cancer cells.

In this study, we analyzed vasculogenic features of a CSC model, miPS-LLCcm, which has been established previously in our lab and shown to develop malignant, vascularized tumors in nude mice. Here we show that vasculature in the tumor formed by miPS-LLCcm consists of both host- and CSC-derived endothelial vasculatures, and VMs lined with undifferentiated tumor cells, simultaneously. Regarding to endothelial vasculature, our results suggested pro-angiogenic factors secreted by CSCs contribute to not only recruit host vessels but also maturation of CSC's progenies into endothelial cells. Thus, we concluded that miPS-LLCcm and its tumor possess potential to be a suitable models of tumor vasculature. This model should be at an advantage to develop novel therapeutic strategies against tumor vasculature.

論文審査結果の要旨

腫瘍は血管の新生を促すことが知られているが、そこで作り出される血管のネットワークの形成は複雑で、宿主の血管が単純に腫瘍へ向かって成長するというだけでは説明がつかない。最近では、腫瘍に由来する細胞が構成する血管構造が存在することもわかってきている。中でも、腫瘍細胞の血管内皮細胞への分化には腫瘍の不均一性の根源であるがん幹細胞が直接関わっていると考えられるようになってきた。その一方で疑似血管もまた、幹細胞性マーカーを発現する細胞から構成されていることが知られている。したがって、がん幹細胞は疑似血管の構成にも関与していると推察されるが、これらの関連性については未詳であった。本論文では、すでにマウス iPS 細胞から樹立しているがん幹細胞株 miPS-LLCcm 細胞を用いて、腫瘍血管の解析を試みている。まず、この細胞に DSRed の遺伝子を組み込んで、赤色蛍光で細胞を追跡できるようにし、nanog プロモーターの下流に組み込んだ緑色蛍光タンパク質遺伝子の発現で細胞の未分化度を、CD31 の発現で血管内皮細胞への分化、Periodic acid-Schiff (PAS) 染色で疑似血管細胞への分化をそれぞれモニターしながら、鶏卵漿尿膜上での血管新生アッセイおよび *in vitro*、*in vivo* における解析を進めた。その結果、miPS-LLCcm 細胞は、血管新生因子である血管内皮細胞成長因子 VEGF-A および塩基性線維芽細胞成長因子 FGF-2 を産生して、宿主由来の血管内皮細胞を巻き込みながら、自らも血管内皮細胞や疑似血管を構成していく様子を観測することに成功した。これらの結果より、がん幹細胞が腫瘍周囲の血管の内皮細胞の成長を促すだけでなく、腫瘍内の血管ネットワークを構成する細胞までも生み出していることを示すことができた。これは世界的にも新しい知見であり、従来の腫瘍血管新生の概念を進化させたとと言える。これにより、腫瘍血管を標的する新たな制がん剤開発の基盤を提供し、より効果的な制癌剤開発への応用が期待できると認め、審査委員の全員が本論文を学位にふさわしい論文であると評価した。