

氏名	浅野 恵一
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5665号
学位授与の日付	平成30年3月23日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Stromal Versican Regulates Tumor Growth by Promoting Angiogenesis (間質由来バーシカンが血管新生を促進することで腫瘍成長を制御する)
論文審査委員	教授 吉野 正 教授 豊岡伸一 准教授 阪口政清

### 学位論文内容の要旨

血管新生はがんの進展を制御する不可欠な現象であり、がん細胞と間質との複雑な対話の結果生じる、がん微小環境によって制御される。がん微小環境には豊富な細胞外マトリックスが存在しており、血管新生に関与するとされる。プロテオグリカン・バーシカンががん患者の予後不良と関連すると報告されているが、バーシカンの腫瘍血管新生における意義は多くが不明である。本研究では、間質由来バーシカンおよびバーシカンの分解に着目し、担がんマウスモデルにおける血管新生との関連性について検証した。その結果、バーシカンは腫瘍間質で顕著に発現しており、腫瘍辺縁部の血管周囲に分布していた。さらに ADAMTS プロテアーゼによって切断されたバーシカン分解産物の血管内皮細胞での局在を認めた。そこでバーシカンハプロ不全マウスを用いた担がんマウスモデルを解析した結果、バーシカンの減少に伴う腫瘍成長の低下と腫瘍内部への血管浸潤の低下を認めた。以上の結果より、間質由来バーシカンは血管新生を促進することで腫瘍成長を制御していることが示唆された。

### 論文審査結果の要旨

本研究はがん進展に関与する血管新生を微小環境から検索したものである。プロテオグリカン・バーシカンはがん患者の予後不良と関係すると報告されているが、腫瘍血管新生における意義は不明である。間質由来のバーシカンおよびバーシカンの分解に着目し、担がんマウスモデルにおける血管新生との関連性について検討した。その結果、バーシカンは腫瘍間質で顕著に発現しており、腫瘍辺縁部の血管周囲に分布していた。さらに ADAMTS プロテアーゼにより切断されたバーシカン分解産物の血管内皮細胞での局在を認めた。そこでバーシカンハプロ不全マウスを用いたモデルを解析した結果バーシカンの減少に伴う腫瘍成長の低下と血管浸潤の低下を認めた。研究の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、がん進展における血管新生に関する重要な知見を得たものと評価される。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。