

Mesenchymal glioblastoma-induced mature de-novo vessel formation of vascular endothelial cells in a microfluidic device

雨宮, 健生

<https://hdl.handle.net/2324/6787442>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : © The Author(s) 2021

氏名： 雨宮 健生

論文名： Mesenchymal glioblastoma-induced mature de-novo vessel formation of vascular endothelial cells in a microfluidic device

(Mesenchymal type GBM細胞によるMicrofluidic device内での非接触下での血管内皮細胞脈管形成の検討)

区分： 甲

論文内容の要旨

血管新生は膠芽腫 (glioblastoma: GBM) の特徴であるが、GBMの脈管形成のメカニズムと生理学的役割を検証するためのin vitroでの実験モデルは確立されていない。我々のグループは既に、ヒト肺線維芽細胞 (hLF) と共培養したヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いた血管新生モデルを確立している。このシステムを利用して、hLFの代わりにGBM細胞株を用いたHUVECの脈管形成モデルの確立をめざした。HUVECに対しGBM細胞の接触に依存しない効果を評価するために、ポリジメチルシロキサン (PDMS) を材料としたドーナツ型培養装置および5レーンで構成される微小流体装置を作成した。独自に樹立した患者由来の5つのGBM細胞株および5つの一般的に使用されているGBM細胞株を用いて実験を行った。共焦点蛍光顕微鏡を使用して、赤色蛍光タンパク質 (RFP) -HUVECの形態学的変化およびフルオレセインイソチオシアネート (FITC) -デキストランを灌流させた際の挙動を観察した。ドーナツ型培養装置では、患者由来のGBM細胞株であるKNS1451が唯一、hLFと同様にHUVECを血管様構造へ誘導し得た。微小流体装置内での実験でも、KNS1451のHUVECの脈管形成誘導を確認した。さらに、その脈管が物質を灌流させる機能を持つ管腔構造であることを明らかにした。さらにKNS1451の遺伝子発現プロファイル解析を行った。Micro arrayにより、KNS1451がGBMの中でMesenchymal subtypeであることが明らかになった。

KNS1451とHUVECを微小灌流装置内で接触を欠いた共培養を行うことにより、HUVECの脈管形成を誘導することを示した。これらの結果は、新しいin vitro研究モデルの開発の端緒として期待でき、さらにGBMの新生血管形成メカニズムにおける新しい知見をもたらし、将来の分子標的療法の開発につながる可能性がある。