

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

(別紙様式2)

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
論文調査委員	主査 九州大学 教授 小田 義直 副査 九州大学 教授 馬場 英司 副査 九州大学 教授 神野 尚三

論文審査の結果の要旨

血管新生は神経膠芽腫 (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。申請者らは、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) を使用して血管新生モデルを確立した。このシステムを活用して、hLFの代わりにGBMを用いHUVECの脈管形成モデルを確立した。

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、2つのポリジメチルシロキサン (PDMS) デバイス、ドーナツ型培養装置と5レーンの微小流体装置を作成した。患者由来の5つのGBM細胞および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 GBM細胞株の遺伝的発現を分析した。

ドーナツ型培養装置では、hLFと同様に、KNS1451が唯一HUVECを血管様構造へ誘導した。微小流体装置内での実験では、KNS1451がHUVECの血管網の形成を促進し、物質を還流させる機能を持つ管腔構造であることが明らかになった。Micro array分析により、KNS1451がGBMの中でもMesenchymal subtypeであることが明らかになった。この患者由来のmesenchymal subtype のGBM細胞株を使用すると、微小灌流装置内でGBMと接触させずに共培養を行うことにより、HUVECの脈管形成を誘導することができた。

これらの結果から、新しいin vitro研究モデルの開発が期待され、GBMの新生血管形成メカニズムにおける新しい知見を提供し、新たな分子学的標的を同定する可能性がある。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士 (医学) の学位に値すると認める。