

氏名	小比賀真就
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 4809 号
学位授与の日付	平成 25 年 6 月 30 日
学位授与の要件	医歯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	Tumor growth inhibitory effect of ADAMTS1 is accompanied by the inhibition of tumor angiogenesis (ADAMTS1の腫瘍増殖抑制効果は腫瘍の血管新生抑制を伴う)
--------	---

論文審査委員	教授 吉野 正 教授 藤原 俊義 准教授 片山 博志
--------	----------------------------

学位論文内容の要旨

マトリックスメタロプロテアーゼの一種である ADAMTS1 が血管新生を抑制するという報告がある。本研究において ADAMTS1 の血管内皮細胞へ与える影響を *in vitro* ならびに *in vivo* にて検討した。全長の ADAMTS1 DNA コンストラクトとメタロプロテアーゼドメインの欠失した ADAMTS1 の DNA コンストラクトを作成した。これらを哺乳細胞にトランスフェクションし培養液中にそれぞれのタンパク質の分泌を認めた。それぞれのタンパク質が発現した培養上清を用いて内皮細胞への影響を検討した。どちらも臍帯静脈内皮細胞のマトリゲル上での管腔形成を抑制した。この効果は免疫沈降により、これらのタンパク質を取り除くことにより消失した。また両培養上清ともに内皮細胞の遊走、細胞増殖を抑制した。アポトーシスの検討を行った。両タンパク質をそれぞれ含んだ培養液で内皮細胞を培養したところ、ともにアポトーシスが有意に増加した。またこの効果は Z-VAD 投与により減弱することよりカスペースを介したアポトーシスが示唆された。*in vivo* の実験においてマウスの皮下に接種、発育した腫瘍に両タンパク質を過剰発現させたところ腫瘍の増殖抑制効果がみられ、新生血管の減少も認められた。

In vitro, *in vivo* のデータより ADAMTS1 はそのタンパク質分解ドメインに非依存的に血管新生を抑制して抗腫瘍効果を発揮していると考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究は ADAMTS1 の血管内皮に与える影響を *in vitro*, *in vivo* で検討したものである。ADAMTS1 DNA 全長とメタロプロテアーゼドメイン欠損コンストラクトを作成し、哺乳細胞に遺伝子導入し培養上清を用いて内皮細胞 (HUVEC) への影響をみると両者ともマトリックスゲル上での管腔形成性を抑制した。この効果は免疫沈降によりタンパク質を除去することにより消失した。両培養上清とも内皮細胞の遊走、細胞増殖を抑制した。両上清ともアポトーシスを誘導した。この効果は Z-VAD 投与により減弱することよりカスペースを介したものであることが示唆された。*In vivo* の実験でマウス皮下に接種した腫瘍に両タンパク質を過剰発現させたところ、腫瘍の増殖抑制効果がみられ、新生血管も減少した。これらのデータから ADAMTS1 はタンパク質分解ドメインに非依存性に血管新生を抑制していると考えられた。

実験の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、ADAMTS1 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。