

論文審査の結果の要旨

氏名：渡 邊 拓 史

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：脱分化脂肪細胞（DFAT）における血管新生効果の検討

審査委員：（主査） 教授 石 井 敬 基

（副査） 教授 山 本 隆 充 教授 平 山 篤 志

教授 根 本 則 道

脱分化脂肪細胞(dedifferentiated fat cell: DFAT) の血管新生メカニズムにおいて,DFAT が血管内皮細胞にどのような作用を与えるかについては十分に解明されていない。そこで、green fluorescent protein (GFP) 標識 DFAT を用いて以下の 2 点を検討した。

1) DFAT を血管内皮細胞と共培養し細胞間相互作用による内皮細胞の増殖能,遊走能および管腔形成能。

2) DFAT の血管構成細胞の 1 つであるペリサイトへ分化の可能性。

さらに, 1), 2) を DFAT とほぼ同様のプロファイルを有する GFP 標識脂肪組織由来幹細胞 (adipose-derived stem cell: ASC) と比較検討した。

血管内皮細胞の増殖能,管腔形成能では,DFAT(+) は DFAT(-)に比べ有意に促進し,ASC(+)と ASC(-)の間にも同様の効果を認めた。しかし,DFAT(+)と ASC(+)の間に有意差は認めなかった。一方,内皮細胞の遊走能の増加は DFAT(+)のみに認め,ASC(+)では認めなかった。

DFAT がペリサイトへ分化する可能性を検討する目的で,血管内皮細胞との直接および間接的共培養を行い,ペリサイトに比較的特異度の高い 3 種類のマーカーを選択し(neuron glial2: NG2, regulator of G-signaling 5: RGS5, platelet-derived growth factor beta receptor: PDGFR β),リアルタイム RT-PCR を用いて検討した。また,内皮細胞に接着し,成熟ペリサイトマーカーである NG2 については蛍光免疫染色法を用いて検討した。

DFAT(+)により NG2 と PDGFR β は直・間接培養を問わず強発現し, RGS5 は有意に抑制されていた。一方, ASC(+)では 3 種類総ての発現は DFAT(+)比べ低値であり,NG2,および RGS5 に有意な変化を認めなかった。蛍光免疫染色法では DFAT(+)で NG2 が強発現し,その発現は ASC(+)と比較して強いことを示した。

これらの結果は、血管新生初期マーカーである RGS5 の有意な抑制の原因や DFAT 自体が構造的・機能的にペリサイトへ分化しているかなどのさらなる検討を必要とするが,DFAT が血管内皮細胞と共同して,ペリサイトを形成する可能性や,ASC に比べペリサイトへの関与が高い可能性を示唆している。

以上より本研究結果は、血管新生における DFAT の血管内皮細胞にたいする作用の一部をあきらかにし,血管新生における DFAT とペリサイトの関係を示唆する新たな研究成果である。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成27年2月18日