

犬の皮膚肥満細胞腫における  
血管内皮増殖因子およびその受容体の発現  
(Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors  
in canine mast cell tumors)

学位論文の内容の要旨

日本獣医生命科学大学大学院獣医生命科学研究科

獣医学専攻博士課程平成28年入学

黄 美 貴

(指導教授又は指導教員：横須賀 誠)

本研究では、イヌの皮膚肥満細胞腫 (MCT) において、MCT 細胞の分化や悪性形質発現に対する血管内皮増殖因子 (VEGF) -A およびその受容体 (VEGFRs) である Flk1 と Flt1 の関与を明らかにするために、MCT 症例における VEGF-A と VEGFRs の発現と組織学的悪性度および分化・成熟度との関連、正常皮膚肥満細胞 (MC) の分化・成熟過程における VEGF-A および VEGFRs の発現、マウス骨髄由来の培養肥満細胞 (mBMMC) の分化過程での VEGF-A と VEGFRs の発現の変化、およびその分化に対する VEGF-A と Flk1 の作用について調査した。MCT において、VEGF-A あるいは Flk1 の発現は c-Kit pattern II と III の MCT に有意に多く、特に VEGF-A と Flk1 の共発現を示す MCT は悪性度および c-Kit pattern と高い相関性を示したことから、VEGF-A/Flk1 オートクラインが MCT の悪性形質発現に関与していると考えられた。Flk1 あるいは VEGF-A 陽性腫瘍細胞は、大部分が Gi1 陰性、アルシアンブルー (AB) 陽性、サフラニン O (SO) 陰性であり、分化・成熟度の低い MC の形質を保持していると考えられた。胎生期および成熟期ラットの皮膚では、VEGF-A、Flk1 および Flt1 は分化・成熟過程にある MC に発現しており、VEGF-A の作用によって Flk1 と Flt1 が協調的に MC の分化・成熟を制御していることが示唆された。また、mBMMC では、*vegfa* と *flk1* mRNA の共発現は培養初期にのみ認められた。以上の結果から、VEGF-A と Flk1 は成熟前の MC に共発現し、オートクライン機構によって MC の成熟過程を制御している可能性が示唆された。さらに、mBMMC において Flk1 の抑制が GATA2 発現の増加を誘導したことから、VEGF-A/Flk1 シグナリングは GATA2 の発現を抑制することによって MC の分化・成熟を抑制的に制御していると考えられた。本研究の結果から、イヌ皮膚 MCT において VEGF-A/Flk1 シグナリングは、腫瘍細胞を未成熟な MC の形質に維持させ、腫瘍の悪性形質発現に寄与している可能性が示唆された。この機構を制御することが、イヌ MCT の悪性化を制御するための新しい戦略につながる可能性が考えられる。