

[別 紙 2]

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 狩 野 光 伸

本研究は、血管新生治療において効率的な増殖因子の組み合わせの一つと考えられる VEGF-A と FGF-2 との共刺激による血管新生について、マトリゲルプラグアッセイとマウス全能性幹細胞由来の VEGF 2 型受容体陽性細胞を無血清単層培養した系を用いて、これまで明らかにされていなかったこの共刺激による血管新生に対する相乗効果のメカニズムを明らかにすることを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. マトリゲルプラグアッセイにおいて、VEGF-A、FGF-2 各単独刺激に比較して、VEGF-A・FGF-2 共刺激条件下では、壁細胞の内皮細胞への接近と、赤血球を中に含んだ新生血管の誘導が有意に多く引き起こされることが示された。
2. 細胞培養系においても、VEGF-A・FGF-2 共刺激条件下では、壁細胞・内皮細胞の双方の出現のみならず、壁細胞の内皮細胞への接近が引き起こされることが示された。

3. 細胞培養系における定量的 RTPCR の結果から、これらの現象が① VEGF-Aにより強調された内皮周囲の PDGF-B 濃度勾配と②FGF-2により発現上昇した壁細胞 PDGF  $\beta$  受容体の二つの相乗効果を介して起きていることが示唆され、①に対しては外部からの PDGF-BB リガンド追加、②に対しては PDGF  $\beta$  受容体特異的中和抗体追加により、共刺激の結果である壁細胞の接近が減少すること、ひいては成熟血管の誘導が減少することにより証明された。
4. 他に既に報告されている PDGF-BB リガンドを外部から追加する共刺激条件、すなわち VEGF と PDGF-BB、FGF-2 と PDGF-BB について同じ実験系にて効果を比較したところ、いずれも VEGF と FGF 共刺激条件に比べ、有意に成熟血管誘導の減少することが示された。

以上、本論文は①血管新生治療においても、PDGF-B-PDGF  $\beta$  受容体シグナル伝達を介した壁細胞による内皮細胞被覆が成熟新生血管の形成に不可欠であること、②VEGF-FGF 共刺激による相乗効果のメカニズムは、PDGF-B-PDGF  $\beta$  受容体シグナル伝達を構成するリガンドの濃度勾配の増強と受容体発現の増強との双方の相乗効果にあること、の二点を明らかにした。本研究はこれまで明らかにされていなかった VEGF-A・FGF-2 共刺激による血管新生相乗作用のメカニズムを明らかにし、よりよい血管新生療法の確立に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。