

## 審査結果の要旨

氏名 前川寛充

本研究は、血管の発生で重要な働きをしている分子である ephrin-B2 が、その受容体である EphB 受容体を介して血管新生を惹起するかどうかを *in vitro, in vivo* で検討した。さらにそのシグナル伝達の分子メカニズムの解明を試みたものであり以下の結果を得ている。

1. ephrin-B2 は膜結合型の蛋白であるため、ephrin-B2 の細胞外ドメインを IgG の Fc 部分に結合させた ephrin-B2/Fc を用い、HUVEC に対する遊走能の検討を行ったところ、ephrin-B2/Fc が HUVEC の migration を促進することが示された。
2. ephrin-B2/Fc による HUVEC の刺激後に immune complex PI3-kinase assay を行ったところ、PI3-kinase の活性が促進していた。PI3-kinase の特異的阻害薬 LY294002 により、ephrin-B2/Fc による HUVEC の migration 促進が抑制された。したがって、ephrin-B2 は PI3-kinase を介して HUVEC の migration 促進していることが示唆された。
3. ephrin-B2/Fc のシグナル伝達経路を解析し、Akt、eNOS のリン酸化を認め、Akt と eNOS の活性化を確認した。ephrin-B2/Fc の刺激により bEND3 血管内皮細胞からの NO 産生増加が観察され、NOS の阻害薬である L-NAME を加えると ephrin-B2/Fc による HUVEC の migration 促進が抑制されることから、NO がシグナルを媒介していることが考えられた。
4. マウスの皮下に ephrin-B2/Fc を含むマトリゲルを植え込み、または ephrin-B2/Fc を含むペレットをマウス角膜に植え込み、血管新生の促進が観察され、それが LY294002 により抑制された。*In vivo* でも ephrin-B2/Fc は血管新生を促進し、PI3-kinase を介するものと考えられた。

以上、本論文は ephrin-B2 による血管新生作用の分子機構を新たに解析し、*in vivo* においても血管新生作用があることを証明した。血管新生の分子機構の解明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。