

審査の結果の要旨

氏名 齊藤 哲也

本研究は、VEGFファミリーの一つであるPlGF (Placental growth factor)およびその特異的レセプターである VEGFR-1 の発現調節と、血管床における作用を検討したものである。

培養内皮細胞 (HAEC)において、PlGF 遺伝子は、様々な炎症惹起因子や血管新生因子によって転写レベルで発現が誘導された。また *in vivo* での検討において、PlGF アデノウイルスは、マウスの創傷部における血管新生を惹起することにより、その治癒過程を促進させた。VEGFR-1 遺伝子からは、血管新生に対して抑制的に働く短い sVEGFR-1 mRNA が発現しているが、sVEGFR-1 は全長の VEGFR-1 とは独立した因子でその発現が誘導され、リガンドである VEGF は、sVEGFR-1 の発現のみを mRNA、蛋白両レベルにおいて増加させた。また sVEGFR-1 の発現には VEGFR-1 遺伝子の Intron13 における alternative polyadenylation が関わっていた。

以上の結果から、血管新生下においては、その促進因子である PlGF が誘導される一方、抑制因子である sVEGFR-1 も同時に誘導され、これは病的血管新生時におけるホメオスタシス維持のための negative feed back 調節機構であると考えられた。これら両者のバランスを修飾することが適切な血管新生において重要であり、新たな血管新生療法のターゲットになり得る重要な知見であると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。