

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 安 永 邦 夫

ヒト遺伝子塩基配列の解読が進み、新規遺伝子発見の機会が増大した。その生理機能を解明し、疾患との関係が分かれば、独創的な創薬研究が進む。血管新生は、癌や網膜症などに関与し、その制御は疾患治療につながる。血管新生因子アンジオポエチンや VEGF では、既に疾患治療薬を目指す研究が行われ、これに続く新たな因子の発見と創薬への応用が求められている。本論文は、アンジオポエチンと相同性を持つ新規因子を発見し、その生理機能を解明して病態との関連性を見出し、創薬の可能性を検討した研究をまとめたもので、6章から成っている。

第1章では、新規遺伝子研究、血管新生と創傷治癒、肥満と糖尿病に関し、研究開始時までの知見と問題点をまとめ、研究の目的と意義を述べている。

第2章では、AGF の発見と発現について述べている。アンジオポエチンは coiled-coil ドメインと fibrinogen 様ドメインという特徴的構造を持っている。配列データベースから、この特徴的なドメイン構造を有する新規因子、Angiopoietin-related growth factor (AGF)/Angptl6 を発見し、遺伝子をクローニングした。AGF は Angptl (Angiopoietin-like factor) ファミリーという、リガンド未知の新しい分子ファミリーに属していた。AGF は肝臓と血液細胞で作られて血液中に存在する分泌タンパク質であった。

第3章では、血管新生活性の解析が述べられている。K14 プロモーターを用いて表皮細胞に AGF を過剰発現させたマウスを作製し (K14-AGF Tg マウス)、血管新生に関する表現型を解析した。K14-AGF Tg マウスは、表皮組織で毛細血管の数が増加しており、予想通り AGF に血管新生活性があることが示された。精製タンパク質を用いた解析で、AGF には血管内皮細胞遊走活性と血管透過性亢進活性があり、アンジオポエチンや VEGF とは性質が異なる血管新生因子であることが示された。

第4章では、AGF の創傷治癒促進活性について述べている。K14-AGF Tg マウスで、表皮細胞が顕著に増殖して表皮組織が肥厚するという、予期しない表現型が発見された。更に K14-AGF Tg マウスでは、皮膚組織で創傷治癒及び組織再生が促進され、通常は塞がらない耳パンチの穴が約1ヶ月で塞がった。即ち、AGF が創傷治癒促進剤として医療に活用できる可能性を見出した。

第5章では、AGF の抗肥満・抗糖尿病作用について述べている。AGF 遺伝子欠損マウスを作製してその表現型を解析した。ホモ欠損マウスは 80%の個体が胚致死で、血管新生に欠陥があり、AGF が生理的に重要であることが示された。生誕した AGF ホモ欠損マウスの飼育を続けたところ、同腹の野生型マウスと比べ顕著に体重が増加した。CAG プロモーターにより全身に AGF を高発現するマウス (CAG-AGF Tg マウス) は、AGF ホモ欠損マウスとは反対に、脂肪組織重量が減少し体重が低下した。即ち、AGF には抗肥満作用があ

る。

そこで、肥満と関係の深い糖尿病との関連について解析を進めた。AGF ホモ欠損マウスでは、耐糖能異常化とインスリン感受性低下がみられ、反対に CAG-AGF Tg マウスでは耐糖能が改善しインスリン感受性が亢進していた。AGF は抗肥満薬に加えて抗糖尿病薬となる可能性がある。

AGF 遺伝子改変マウスは摂餌量の変化は無かったが、全身の酸素消費量が AGF ホモ欠損マウスでは減少、CAG-AGF Tg マウスでは増加しており、エネルギー消費量が変化していた。エネルギー消費に中心的な役割を担う骨格筋と褐色脂肪組織で、エネルギー消費に関連する PPARs、PGCs、UCPs の遺伝子発現量が AGF ホモ欠損マウスでは減少し、CAG-AGF Tg マウスでは増加していた。また、AGF タンパク質が骨格筋細胞に結合してシグナルを伝達することを見出し、骨格筋が AGF 作用臓器の一つであることが分かった。即ち、エネルギー消費亢進が、AGF の作用の一つである。

更に、AGF の抗肥満薬、及び抗糖尿病薬としての可能性を調べた。長期間の高脂肪食負荷を行い、肥満及び糖尿病状態にさせたモデルマウスに、AGF 発現ウイルスを投与したところ、病体モデルマウスの体重が減少し、耐糖能が改善し、インスリン感受性が亢進した。即ち、AGF には肥満と糖尿病の治療効果があることが明らかとなった。

第6章では、総括と今後の展望が述べられている。

以上、本論文は、新規遺伝子 AGF を発見して機能解析を行ない、血管新生活性に加えて、創傷治癒促進活性と抗肥満・抗糖尿病活性を見出したもので、学術上ならびに応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。