The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Spatial and temporal role of the apelin/APJ system in the caliber size regulation of blood vessels during angiogenesis
Author(s)	木戸屋, 浩康
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49000
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【91】

氏　　名	木戸屋　浩　康（きどや　ひろ　やす）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２１８８１　号
学位授与年月日	平成 20 年３月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科予防環境医学専攻
学　位　論　文　名	Spatial and temporal role of the apelin/APJ system in the caliber size regulation of blood vessels during angiogenesis. （血管新生期での管腔径の決定機構における apelin/APJ 系の時間空間的な役割）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　髙倉　伸幸 （副査） 教　授　岡田　雅人　　教　授　吉森　　保

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

近年、血管新生の制御機構が明らかになりつつあり、腫瘍血管を標的とした抑制療法、あるいは虚血性疾患に対する血管再生促進療法などに応用されつつある。新生直後の血管は内皮細胞のみで構築され不安定な状態になっており、その後、血管成熟化と呼ばれる過程を経て、組織の酸素や養分の需要量に応じた血管径を有する成熟血管が形成される。この血管成熟化の制御機構に関しては不明な点が多く残っているが、血管新生を標的とした治療法の効果を高めるためには血管成熟化の制御が必要不可欠であると考えられる。すなわち、抗腫瘍血管においては成熟化の抑制、血管再生においては成熟化の促進が効果的であると期待される。従来より、血管成熟化のステップとして、PDGF による壁細胞の動因、Angiopoietin、TGF-b を介した血管内皮細胞と壁細胞の相互作用が報告されてきた。しかし、その後の血管内皮細胞の形態変化に対する作用機構についての詳細は明らかになっておらず、血管成熟化の基本的な分子機序についてはほとんど解明されていない。我々は血管成熟化の分子メカニズムを解明するため、Ang1/TIE2 シグナル経路に制御される下流因子の探索を行ない、生理活性オリゴペプチドである apelin を同定した。apelin はオーファン受容体である APJ のリガンドとして、近年発見されたペプチドで、中枢神経系および心血管系に高発現していることが報告されている。また、多くの生物種においても高度に保存されており、機能の重要性が予想されているが、生理的な役割についての詳細は明らかになっていない。

〔　方法ならびに成績　〕

apelin の血管新生への影響を検討するため、apelin を過剰発現する colon26 大腸がん細胞を作製してマウスに移植したところ、新生血管径が顕著に拡張する結果が得られた。さらなる詳細の検討のため、血管新生の *in vitro* 解析系である、傍大動脈側板中胚葉（P-Sp）の培養系への apelin の影響を調べたところ、血管新生を誘導する活性は低いが、拡張した新生血管を形成させる活性が認められた。そこで、遺伝子改変マウスを作製して解析を行ったところ、apelin 欠損マウスでは血管径の狭小化が、apelin 過剰発現マウスで血管径の拡大化が認められ、apelin が血管径を制御する血管成熟化因子であることが明らかとなった。さらに、Ang1 過剰発現マウスで認められる血管径拡張が、apelin

欠損マウスとの掛け合わせにより解消される事から、apelin が Ang1-TIE2 系による血管成熟化の重要因子であることが示された。この apelin による血管径の制御メカニズムを解明するため、血管内皮細胞に対する生理活性を検討したところ、増殖誘導能と接着分子の発現を伴う凝集誘導能が認められた。また、各組織における APJ（apelin 受容体）の発現解析を行ったところ、胎生 10.5 日目胚の大動脈・生殖隆起・中腎（AGM）領域の未熟な血管内皮細胞に高発現していることが確認できた。このことから、血管新生時に Ang1 により産生誘導された apelin は、未熟な血管内皮細胞に増殖と凝集を誘導することにより拡張した成熟血管の形成を誘導するという仮説が考えられる。

〔　総　　括　〕

apelin のように新生血管形成の径を決定する因子はこれまで明らかになっておらず、さらに、新生血管において特異的に機能することから、腫瘍血管における抗血管新生療法や虚血性疾患での血管再生療法などにおいて、新たな治療法の開発につながるものと期待される。

論文審査の結果の要旨

近年、血管新生の制御機構が明らかになりつつあり、血管新生療法として応用されている。新生直後の血管は不安定であり、その後に血管成熟化と呼ばれる過程を経て、組織の酸素や養分の需要量に応じた血管径を有する成熟血管が形成される。この血管成熟化の制御機構に関しては不明な点が多く残っているが、血管新生を標的とした治療法の効果を高めるためには血管成熟化の制御が必要不可欠であると考えられる。

当研究では血管成熟化の分子メカニズムを解明するため、Ang1/TIE2 シグナル経路に制御される下流因子の探索を行ない、生理活性オリゴペプチドである apelin を同定し、その解析を行った。その結果、aplein が血管成熟化過程において新生血管径を制御する因子であることを明らかにした。また、虚血性疾患への血管再生への応用についての検討を行い、その有用性を示した。

当研究により得られた結果は、血管新生療法の発展に貢献するものとして評価できるため、博士の学位授与に値するものと認める。