



Title	Hepatocyte growth factor attenuates angiotensin II-induced vascular dysfunction and inflammation through ligand-dependent epithelial growth factor receptor degradation mechanism
Author(s)	眞田, 文博
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59818
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について 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

氏名	眞田文博
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 25653 号
学位授与年月日	平成24年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科病態制御医学専攻
学位論文名	Hepatocyte growth factor attenuates angiotensin II-induced vascular dysfunction and inflammation through ligand-dependent epithelial growth factor receptor degradation mechanism (上皮成長因子受容体分解促進を介した肝細胞増殖因子/肝細胞増殖因子受容体システムの抗老化、抗動脈硬化メカニズムの解明)
論文審査委員	(主査) 教授 森下 竜一 (副査) 教授 小室 一成 教授 薬木 宏実

論文内容の要旨

〔目的〕肝細胞増殖因子(HGF)は抗炎症作用、抗酸化作用を有するユニークな血管新生増殖因子であり、この作用は炎症を誘発する血管新生増殖因子である血管内皮細胞増殖因子(VEGF)とは相反する作用である。我々は以前より下肢閉塞性動脈硬化症に対してHGFプラスミドを用いた臨床試験を行っており、近年その有効性を確認している。この結果は心血管リスクファクター存在下でもHGFが機能的な血管新生を誘導することを示唆している。この研究ではHGFの抗酸化、抗炎症作用のメカニズムを明らかにすることを目的とした。

〔方法ならびに成績〕

人血管内皮前駆細胞(EPC)を用い、代表的な心血管リスクファクターであるAngiotensin II(AngII)を慢性投与下(48時間おき計3回)にHGFの抗酸化、抗炎症作用を検討した。HGFはAngIIによる活性酸素種(ROS)産生、EPCの老化(SA- β gal染色陽性)を著名に抑制した。この作用はVEGFには認められなかった。HGFはNADPH oxidaseを活性化するrac1のGTP化を著名に抑制することが明らかとなった。人血管平滑筋細胞を用いてさらに詳細なメカニズムを調べたところ、HGFは自身のレセプターであるcMetにSHIP2をリクルートすることにより、Ubiquitin E3 ligase(cCbl)をLigand(AngII, EGF, ET-1, およびTGF- β)依存性にEGFRに誘導し、EGFRの分解促進を促していることが明らかとなった。これによりAngIIによる酸化ストレス、炎症を抑制していることが明らかになった。

我々は心臓特異的に人HGFを過剰発現させ、血中HGF濃度を3-5倍程度に維持したトランスジェニックマウスを作成しAngII持続注入を行った。抹消血、骨髄由来EPCの数、老化はWTと比較しHGFTgで保たれていた。このデータを基に、AngII持続注入下に下肢虚血モデルを作成した。HGFTg+AngII投与群ではWT+AngII投与群と比較し、虚血肢の著大な血流改善を認め、この改善効果にはより多くの新生血管及びCD31陽性骨髄由来細胞が寄与していることが明らかとなった。さらに我々はHGFの強い抗酸化、抗炎症作用に着目し、動脈硬化初期モデルであるCuff

モデルを下肢大腿動脈に作成し、新生内膜について検討を行った。HGFTgマウスはWTと比較し新生内膜肥厚を抑制した。この新生内膜抑制作用にはEGFRの発現抑制、SHIP2のcMetへの誘導、炎症性サイトカイン、酸化ストレスの抑制を伴っていた。またHGFTgマウスはAngII持続注入による大動脈の炎症をも著名に抑制すること、この作用がcuffモデル同様、EGFRの分解促進による酸化、炎症の抑制によることを証明した。

〔総括〕

HGFはVEGFと異なり、抗炎症、抗酸化作用を有するユニークな血管新生増殖因子である。HGFは心血管リスクファクター存在下でも血管内皮前駆細胞、血管内皮細胞の炎症、酸化ストレス、細胞老化を抑制し、血管新生作用を維持することが証明された。更にCuffモデル、AngII持続注入モデルの結果からHGFには抗動脈硬化作用があることが証明され、これらの作用はいずれもEGFRの分解促進を伴うことが明らかとなった。HGFは多くの薬剤(PPAR γ アゴニスト、スタチン等)でup-regulateされることが知られている。この論文はHGFの抗酸化、抗炎症作用のメカニズムを明らかにしただけでなく、将来の新薬の研究、開発にも貢献するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

肝細胞増殖因子(HGF)は抗炎症作用、抗酸化作用を有するユニークな血管新生増殖因子であり、この作用は炎症を誘発する血管新生増殖因子である血管内皮細胞増殖因子(VEGF)とは相反する作用である。我々は以前より下肢閉塞性動脈硬化症に対してHGFプラスミドを用いた臨床試験を行っており、近年Phase III clinical trialにて、その有効性を確認している。この結果は心血管リスクファクター存在下でもHGFが機能的な血管新生を誘導することを示唆している。この研究ではHGFトランスジェニックマウスを用いて、HGFが心血管リスクファクター(Angiotensin II)存在下でも血管内皮前駆細胞、血管内皮細胞の炎症、酸化ストレス、細胞老化を抑制し、血管新生作用を維持することが証明された。更にCuffモデル、Angiotensin II持続注入モデルの結果からHGFには抗動脈硬化作用があることが証明され、これらの作用はいずれもEGFRの分解促進を伴うことが明らかとなった。HGFは多くの薬剤(PPAR γ アゴニスト、スタチン等)でup-regulateされることが知られている。この研究はHGFの抗老化、抗動脈硬化作用のメカニズムを明らかにしただけでなく、将来の新薬の研究、開発にも貢献するものと考えられ、博士(医学)の学位授与に値する。