

氏名	難波 克成
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 2000 号
学位授与の日付	平成12年3月25日
学位授与の要件	医学研究科外科系脳神経外科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Indispensable role of the transcription factor PEBP2 / CBF in angiogenic activity of a murine endothelial cell MSS31 (マウス由来血管内皮細胞株MSS31の血管新生における転写 因子PEBP2/CBFの欠かされざる役割)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 二宮 善文 教授 岡田 茂

学位論文内容の要旨

転写因子 PEBP2/CBF のサブユニットである AML1/PEBP2 α B/CBFa2 または PEBP2 β /CBFb を欠損するマウスは成体型造血の欠如と中枢神経系の出血で胎生致死となる。この出血の原因として血管形成不全が疑われる。そこで、血管新生における PEBP2/CBF の機能を解析した。

マウス由来血管内皮細胞株 MSS31 には PEBP2 α /CBFa mRNA および蛋白が恒常的に発現し、血管新生刺激でその発現と DNA 結合能が増強した。また、マウス生体血管新生部位の内皮細胞にも PEBP2 α /CBFa が発現した。

PEBP2/CBF の機能を阻害すると、血管新生に必須である管腔形成能、細胞増殖能、細胞遊走能が対照と比較して有意に低下した。

さらに、PEBP2/CBF の標的遺伝子の 1 つが血管構造を安定化するアンギオポエチン-1 である可能性が示された。

以上より、転写因子 PEBP2/CBF が血管新生に重要な役割を担うことが初めて示された。

論文審査結果の要旨

本研究は転写因子 PEBP2/CBF の血管新生における役割を検討したものである。転写因子 PEBP2/CBF のサブユニットである PEBP2 α /CBFa2 または PEBP2 β /CBFb を欠損するマウスは中枢神経系などの出血により胎生致死となり、原因として血管形成不全が示唆されていた。

本研究者はマウス由来血管内皮細胞株 MSS31 には PEBP2 α /CBFa2 mRNA および蛋白が恒常的に発現し、血管新生刺激によりその発現と DNA 結合能が増強すること、またマウス生体の血管新生部位の内皮細胞でも発現していることを明らかにした。この細胞に優性抑制能を示す融合遺伝子を導入して PEBP2/CBF の機能を阻害すると、管腔形成能、細胞増殖能、細胞遊走能が対照より明らかに低下した。さらに、定量的 RT-PCR 法により PEBP2/CBF の標的遺伝子となりうる多くの候補遺伝子の発現を検索したところ、血管構造を安定化するアンギオポエチン-1 がその有力な候補の一つとして同定された。

以上のように、本研究は転写因子 PEBP2/CBF が血管新生に重要な役割を果たし、しかもアンギオポエチン-1 の発現に作用することなどを初めて明らかにしたもので、極めて意義のある研究成果と認めた。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。