

氏名	和氣秀徳
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 3976 号
学位授与の日付	平成21年9月30日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	High Mobility Group Box 1 Complexed with Heparin Induced Angiogenesis in a Matrigel Plug Assay (HMGB1-ヘパリン複合体はマトリゲルプラグアッセイにおいて血管新生を誘導する)
--------	---

論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 成瀬 恵治 准教授 大橋 俊孝
--------	-----------------------------

#### 学位論文内容の要旨

血管新生は様々な因子によって誘導される複数のプロセスにより成り立っており、炎症や創傷治癒過程において重要な働きをしている。また、炎症部位では、High Mobility Group Box 1 (HMGB1) は、細胞のネクロシスや、マクロファージの活性化により細胞外に放出され、サイトカイン様の働きをすることが知られている。以上の点から、炎症部位における HMGB1 が血管新生に関与していると示唆される。本研究では、マトリゲルプラグ法を用いて、HMGB1 の血管新生誘導活性の有無について調べた。HMGB1-ヘパリン複合体は血管新生を誘導したが、HMGB1 単独、若しくはヘパリン単独では血管新生は誘導されなかった。また、HMGB1 はヘパリン存在下でマトリゲル周囲皮膚組織における TNF- $\alpha$ 、VEGF-A<sub>120</sub> の mRNA 発現を誘導した。HMGB1 は単独ではマトリゲル中からその周囲に拡散しなかったが、HMGB1-ヘパリン複合体では拡散した。また、ヘパリンが存在すると HMGB1 はプラスミンによる分解が阻害された。これらの結果から、HMGB1-ヘパリン複合体は著明な血管新生活性を有しており、ヘパリンは HMGB1 の拡散と安定化に寄与していることが分かった。また、その血管新生誘導には TNF- $\alpha$  と VEGF-A<sub>120</sub> の関与が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

血管新生は複雑な過程であるが、炎症や創傷治癒のプロセスにおいて重要な役割を果たしている。また、炎症部位においては、High Mobility Group Box1 (HMGB1) が細胞のネクロシスやマクロファージの活性化によって細胞外に放出され、サイトカイン様の働きをすることが知られているので、HMGB1 は血管新生に関与することが示唆されている。

本研究はマウス背側部移植によるマトリゲル血管新生アッセイ法を用いて HMGB1 の血管新生機構を解析したものである。HMGB1 単独、或はヘパリン単独では無効であったが、HMGB1 とヘパリンの複合体は血管新生を著明に誘導した。HMGB1 はヘパリン共存下ではマトリゲル周囲皮膚組織における TNF- $\alpha$ 、VEGF-A<sub>120</sub> の mRNA 発現を誘導した。HMGB1 は単独ではマトリゲル中から周囲に拡散しなかったが、ヘパリンとの複合体は拡散した。また、ヘパリンが共存すると、プラスミンによる HMGB1 の分解が阻害された。これらの事実から、HMGB1-ヘパリン複合体は著明な血管新生能を示すことができ、ヘパリンは HMGB1 の安定化と拡散に寄与していることが判明した。

以上のように、本研究は、少なくとも再構成 *in vivo* の系では、HMGB1 とヘパリンの複合体が血管新生に一定の役割を果たすことを明らかにしたもので、新知見を得たと評価できる。

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。