

氏 名（本籍） <sup>し</sup> <sup>ぶ</sup> <sup>や</sup> <sup>た</sup> <sup>く</sup> <sup>み</sup>  
 洪 谷 拓 見

学 位 の 種 類 博 士（医 学）

学 位 記 番 号 医 博 第 2 3 1 8 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 1 8 年 3 月 2 4 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

研 究 科 専 攻 東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科  
（博士課程）医科学専攻

学 位 論 文 題 目 A comparative study on the expression of  
vasohibin, an endothelium-derived negative  
feedback angiogenesis regulator, and its sole  
homologue vasohibin-2  
（内皮由来ネガティブフィードバック血管新生調  
節因子 vasohibin とそのホモログ vasohibin-2 の  
発現パターンの比較解析に関する研究）

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教 授 田 林 暁 一 教 授 佐 藤 靖 史

教 授 山 家 智 之 特 命 教 授 佐 藤 成

## 論 文 內 容 要 旨

**Background:** Searches to find DNA sequences homologous to vasohibin, recently isolated as a VEGF-inducible endothelium-derived negative feedback angiogenesis regulator, revealed one gene, which we designated vasohibin-2. Overall amino acid sequence homology between the prototype vasohibin (vasohibin-1) and vasohibin-2 was more than 50%. Vasohibin-2 also exhibited anti-angiogenic activity. Comparison of vasohibin-1 and -2 expression patterns revealed that in contrast to vasohibin-1, vasohibin-2 expression in cultured endothelial cells was low and not inducible by standard stimulation.

**Objective:** In this study, I investigated the expression pattern of vasohibin-1 and vasohibin-2 at the RNA and protein level in human and mouse tissues and compared the spatio-temporal expression of vasohibin-1 and vasohibin-2.

**Methods and Results :** Immunohistochemical analysis and quantitative real-time RT-PCR analysis revealed that vasohibin-1 and -2 were ubiquitously expressed in vascular endothelial cells in developing embryonic organs during mid-gestation. After that time point, vasohibin-1 and -2 became faint in capillary and venous endothelial cells, but persisted to a certain extent in arterial endothelial cells from late-gestation to neonate. As for the extent of the expression, vasohibin-2 is higher than vasohibin-1, which is also true for adult organs except for uterus. Expression of both vasohibin-1 and -2 could be augmented *in vivo* by local transfection with the VEGF gene in the embryonic brain.

**Conclusions:** Vasohibin-1 and -2 comprise a novel family of endogenous angiogenesis inhibitors and play an important role in the regulation of vascular development and angiogenesis.

## 審査結果の要旨

VEGFによって血管内皮細胞で誘導され、ネガティブフィードバック的に血管新生を調節する因子である vasohibin の DNA sequence の homology search の結果、vasohibin と 50% 以上のアミノ酸配列上の相同性をもち、vasohibin 同様血管新生抑制活性を有する因子を発見し、これを vasohibin-2 を命名した。本研究では prototype の vasohibin（以下 vasohibin-1）と vasohibin-2 の時間的および空間的発現パターンを解析することにより、それらの生理学および病理学的状態での血管新生における役割を考察した。

研究方法は、ヒトおよびマウスの標本を用い主に免疫染色を施行した。ヒトは主要臓器の胎生 20 週、新生時期および成人期の三つの時期の標本を、マウスは胎生 8.5 日、10.5 日、12.5 日、14.5 日、16.5 日、18.5 日および成人期の標本を使用した。また定量化するためにマウスの標本に関して real-time RT-PCR を施行した。その結果、vasohibin-1 および vasohibin-2 いずれも血管内皮特異的に発現し、胎生中期にその発現量がピークに達し、以後減少するというパターンを示した。発現量に関しては vasohibin-2 のほうが vasohibin-1 よりもおおよそ 2 倍高かった。成人の臓器でみても、殆どすべての臓器において、vasohibin-2 のほうが vasohibin-1 よりも発現量が高い傾向がみられたが、子宮に関しては vasohibin-1 のほうが vasohibin-2 よりむしろ高い発現を示した。さらに、VEGF 発現ベクターをマウス胎児の脳に transfection した実験では、実際に vasohibin-1 および vasohibin-2 の発現誘導が観察され、その発現量は vasohibin-1 のほうが vasohibin-2 より高かった。

以上の結果から、vasohibin-2 は vasohibin-1 と内因性血管新生抑制因子として family を構成する因子と考えられ、生理学および病理学的血管新生に相補的に重要な役割を演じていると考えられた。

本研究は vasohibin-1 とその family 分子である vasohibin-2 という新規血管新生抑制因子に着目した novelty の高い論文であり、癌や糖尿病性網膜症のような血管新生がその病態である疾患の臨床応用への可能性も秘めている。これらの点において学位論文に値すると評価する。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。