

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	岡 部 圭 介
論文審査担当者	主 査	形成外科学	貴 志 和 生	
	生理学	岡 野 栄 之	解剖学	仲 嶋 一 範
	皮膚科学	天 谷 雅 行		
学力確認担当者：			審査委員長：岡野 栄之	
			試問日：平成27年	1月 6日
<b>( 論 文 審 査 の 要 旨 )</b>				
論文題名：Neurons Limit Angiogenesis by Titrating VEGF in Retina (網膜神経細胞はVEGF濃度を希釈して血管新生を制限する)				
<p>本研究では、発生期網膜において神経細胞がvascular endothelial growth factor (VEGF)の濃度を希釈することによって血管新生の方向とタイミングを調節するという新規の知見を得た。通常、網膜血管新生は神経節細胞層に沿って放射状に進行するが、網膜神経特異的にVEGF受容体-2を欠損するマウスにおいては、血管が早期から垂直に網膜深部へ向かうという特徴的な表現型が認められた。さらに複数の遺伝子改変マウスを解析した結果、神経細胞がVEGF受容体-2を介してVEGFを細胞内へ取り込み、網膜深部のVEGF濃度を希釈する機構の存在が示された。</p> <p>審査では、まず網膜神経細胞がVEGFとVEGF受容体-2を両方発現し、後に受容体のみをなくすという機構を採用することの生物学的意義について質問された。これに対し、神経由来のVEGFが胎生期の硝子体血管の発育に寄与する可能性があること、また網膜前駆細胞の未分化性維持に役立っている可能性があることが回答された。次に、VEGFおよびVEGF受容体-2の発現には網膜の部位ごとに濃淡があるか否かが問われた。VEGFの発現については、血管が到達すると低酸素環境が消失するためHIF-1<math>\alpha</math>依存性のVEGF発現が低下し、これにより血管が到達していない周辺部でVEGFが多いという濃度勾配が形成されると回答された。VEGF受容体-2の発現は、網膜の部位による違いはないと答えられた。次に、VEGF受容体-2が血管では増殖や遊走のシグナル伝達を行い、神経細胞では特別なシグナル伝達をしないことには疑問があると指摘され、神経細胞におけるVEGF受容体-2の局在、複合体の構成について質問がなされた。これに対し、細胞培養でラベルしたVEGFを追跡した実験において、投与したVEGFが直後より神経細胞のエンドソームに取り込まれ、やがて徐々に分解される所見が得られたと回答された。また、リン酸化されたVEGF受容体-2が検出されたことから、神経細胞においても受容体を介した何らかのシグナル伝達が行われている可能性が高いと回答された。複合体の構成については検討しておらず今後の課題とされた。次に、VEGF受容体-2と複合体を形成することで知られるNeuropilin-1について質問されたが、今回の研究では検討しておらず今後の課題とされた。最後に、病的状態における血管新生において本研究で明らかとなった機構がはたしている可能性について質問され、虚血性網膜症モデルの解析において同様に神経細胞のVEGF受容体-2が血管新生の方向を規定していることが示唆されたと答えられた。</p> <p>以上、本研究には今後検討すべき課題が残されるが、発生期における血管新生の新たな調節機構を明らかにし、臨床応用にもつながる知見を得た点で有意義な研究であると評価された。</p>				