

## インスリンによる血管新生の誘導とその生理的意義

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/15503">http://hdl.handle.net/2297/15503</a>

学位授与番号	医博乙第1480号
学位授与年月日	平成11年3月17日
氏名	川上卓久
学位論文題目	インスリンによる血管新生の誘導とその生理的意義

論文審査委員	主査	教授	渡邊洋宇
	副査	教授	三輪晃一
		教授	馬淵宏

## 内容の要旨及び審査の結果の要旨

血管新生は外科領域でも創傷治癒、がんの増殖・転移、閉塞性血管病変における側副血行路形成、心筋梗塞後の血管新生療法など重要な課題と関連している。本論文では血管新生の関与する病態として糖尿病性網膜症に着目した。糖尿病患者ではインスリン治療により網膜症が増悪することが臨床的に知られているが、その分子機構はなお明らかではない。本研究で筆者は、インスリンがヒト微小血管内皮細胞の増殖と管腔形成にどのような影響を及ぼすかにつき検討し、以下の新知見を得た。

1. 組み換えヒトインスリンをヒト皮膚由来微小血管内皮細胞の培養培地に添加すると内皮細胞の<sup>3</sup>Hチミジン取り込みは濃度依存性に増大した。インスリンの最大有効濃度は0.1 μg/mlで、この濃度下での<sup>3</sup>H-DNA合成率は非添加対照の約150%であった。
2. 0.1 μg/mlのインスリン存在下6時間の培養で内皮細胞の管腔形成も約150%に促進された。
3. 0.1 μg/mlのインスリンで4時間処理した内皮細胞では内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 分子種のうち分泌型のVEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>165</sub>をコードするmRNA量が約3倍に増加していた。一方、VEGF受容体である含キナーゼインサート領域受容体 (kinase insert domain-containing receptor, *kdr*), *fms* 様チロシンキナーゼ1 (*fms*-like tyrosine kinase 1, *flt1*) のmRNA量にはほとんど変化を認めなかった。
4. インスリンによる内皮細胞増殖促進作用と管腔形成促進作用は抗VEGF単クローン抗体により中和され、10 μg/mlの抗体共存下では両作用とも完全に消失した。
5. インスリンの内皮細胞増殖・管腔形成促進作用は、血管新生の主要因である低酸素 (5% O<sub>2</sub>) の作用と相加的であった。
6. 0.1 μg/mlのインスリン添加は内皮細胞のプラスミノゲンアクチベーターインヒビター1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 活性を約2倍高め、内皮細胞における線維素溶解活性を有意に抑制した。

以上の結果から、インスリンはオートクリンVEGFを介して血管新生を促進するのみならず、血栓形成により局所的な虚血状態を招くことで間接的にも血管新生を促し、糖尿病性網膜症の進展・増悪に関与するものと考えられた。

以上本論文は、血管新生の関与する一病態として糖尿病性網膜症につき検討し、インスリンによる血管新生の誘導とその生理的意義を明らかにした点で、学位に価する研究と評価された。