

氏名	ARUM TRI WAHYUNINGSIH
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5258号
学位授与の日付	平成27年12月31日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	The Function of β 2-glycoprotein I in Angiogenesis and Its <i>in Vivo</i> Distribution in Tumor Xenografts (β 2GPIの血管新生における機能および異種移植腫瘍への分布)
論文審査委員	教授 竹居 孝二 教授 加藤 宣之 准教授 片山 博志

学位論文内容の要旨

Intact β 2-glycoprotein I (i β 2GPI) is a glycoprotein that regulates coagulation and fibrinolysis. Nicked β 2GPI (n β 2GPI) possesses an angiogenic property at a relatively low concentration, and an anti-angiogenic property at a high concentration. Here we investigated the functions of i β 2GPI and n β 2GPI in vascular endothelial growth factor (VEGF)-A-induced endothelial cell proliferation and tube formation. We used noninvasive PET imaging to analyze the *in vivo* distribution of intravenously injected β 2GPI variants in tumor lesions in mice. i β 2GPI was incubated with plasmin to obtain n β 2GPI, and its N-terminal sequence was analyzed. n β 2GPI had at least one other cleavage site upstream of the β 2GPI's domain V, whereas the former plasmin-cleavage site locates between K³¹⁷ and T³¹⁸. Both of intact and nicked β 2GPI significantly inhibited the VEGF-A-induced cell proliferation and the tube formation of human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). PET imaging visualized considerably distributed intensities of all tested β 2GPI variants in tumor lesions of pancreatic tumor cell-xenografts. These results indicate that β 2GPI may be physiologically and pathophysiologically important in the regulation of not only coagulation and fibrinolysis, but also angiogenesis.

論文審査結果の要旨

血漿に存在する Intact β 2-glycoprotein I (i β 2GPI) は血液凝固と線維素溶解を制御し、i β 2GPI の切断によりできる n β 2GPI は高濃度で血管新生を抑制、低濃度ではこれを促進するが、 β 2GPI の分子機構は不明な部分が多い。

本研究では、i β 2GPI および n β 2GPI の内皮細胞に対する効果を *in vitro* および *in vivo* で検討した。*in vitro* では、臍帯静脈内皮細胞株 (HUVEC) が血管内皮増殖因子 (VEGF) 依存性に増殖、*in vitro* 管腔形成するモデル系を用い、i β 2GPI、n β 2GPI が濃度依存的に HUVEC の増殖を阻害し、高濃度で管腔形成を阻害することを見出した。次に VEGF の発現量の高い膵臓癌細胞株 CFPAC-1 を異種移植したヌードマウスの PET イメージングにより、i β 2GPI、n β 2GPI が投与後 24 時間で腫瘍部に蓄積することを明らかにした。本研究は β 2GPI の内皮細胞に対する機能と *in vivo* の分子動態を明らかにした価値ある業績である。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。