

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	乙	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 一宮 仁

論 文 題 目

Girdin/GIV regulates transendothelial permeability by controlling VE-cadherin trafficking through the small GTPase, R-Ras

(Girdin/GIV は small GTPase の R-Ras を介して VE-cadherin の細胞内輸送を調節し、血管内皮細胞の透過性を制御する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

松 田 直 之



名古屋大学教授

委員

貝 淵 弘 三



名古屋大学教授

委員

古 森 公 浩



名古屋大学教授

指導教授

室 原 豊 明



論文審査の結果の要旨

今回、HUVECをVEGF刺激することにより、adherens junction(AJ)の解離、血管透過性亢進を惹起し、R-Rasを介したGirdinによるVE-cadherinの細胞内輸送の調節、血管内皮細胞の透過性の制御を検討した。GirdinはVE-cadherinのエンドサイトーシスや細胞内輸送を制御することによりAJの制御に関与し、VEGF刺激後の血管透過性亢進に関与すること、活性型R-RasおよびVE-cadherin含有顆粒と複合体を形成することが判明し、活性型R-Rasを介してVE-cadherin含有顆粒の細胞膜へのリサイクリングに関与すると考えられた。この結果、R-RasとGirdinは病的な血管透過性亢進や動脈硬化を含む様々な血管病の治療に有効な指標となり得る可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. VEGF濃度によるR-Ras活性の程度の変化や、VE-cadherinの細胞内輸送の変化について、今回は検討していないが、*in vivo*での内因性レベルのVEGFでの効果の確認などが今後の重要な課題である。
2. R-Rasの活性の持続時間については、GST-Raf pull down assayを行っており、GTP-bound R-Rasを検出しているが、活性型のR-Rasは5分で増加しており、20分は持続すると考えられる。これを基にVEGF刺激15分での評価を行った。
3. R-RasはGirdinと複合体を形成してVE-cadherinのリサイクリングに関与することで血管内皮細胞の透過性制御に関与していることが示唆されたが、VE-cadherinの細胞内輸送制御における分子メカニズムの解明には至らなかった。これまでの報告でも詳細なメカニズムについては報告されておらず標的蛋白質は不明である。活性化されたR-RasがVE-cadherinのリサイクリングに関与しており、Girdinのノックダウンによりリサイクリングが抑制されているので、この過程にもGirdinが関与していると考えられる。結合部位や標的蛋白質、分子メカニズムの解明については、今後の重要な課題である。
4. 血管系においてVEGF-Akt-Girdinによるシグナル伝達系が生後の血管新生に重要な役割を果たしていると報告されている。Girdinは血管平滑筋の移動、増殖に重要であり、動脈や静脈グラフトの狭窄モデルでの新生内膜形成、網膜での血管新生に関与していることが判明している。

本研究は、GirdinがR-Rasを介してVE-cadherinの細胞内輸送に関与し、血管内皮細胞の透過性を制御すること明らかにし、血管病の治療の標的となる可能性について、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	一宮 仁
	主査	松田直之	貝淵弘	古森公浩
試験担当者	指導教授	室原豊明		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. VEGFの濃度差による影響について
2. GTPase, R-Rasの活性の持続時間について
3. VE-cadherinの細胞内輸送と内皮細胞透過性制御のメカニズムについて
4. Girdinと血管病変との関連について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	一宮 仁	
学 力 審 査 担 当 者	主 査		松田直之	貝 瑞 弘	古 森 公 洋
	指 導 教 授		室 原 豊 明		

(学力審査の結果の要旨)

名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。