

## 松川 舞 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

血管内皮細胞形態制御における Foxo1 と Foxo3 の機能差異

(Functional disparity of Foxo1 and Foxo3 in the regulation of endothelial cell morphology)

### 要旨

Foxo1 は、フォークヘッドボックス転写因子である Foxo サブファミリーのメンバーであり、マウスの胚において正常な血管発達に必須であることが知られている。Foxo1 遺伝子欠損マウスは、血管発生の異常によって胎生致死となる。Foxo1 欠損胚性幹細胞 (ES 細胞) 由来の血管内皮細胞は、VEGF-A に対する形態反応の異常を示し、細胞伸長がみられない。一方、他の Foxo サブファミリー (Foxo3、Foxo4) の欠損マウスは、血管形成異常を認めずに出生する。

本研究では、1) ES 細胞の *in vitro* 分化誘導系を用いて、血管形成過程における Foxo1 遺伝子の働きについて調べた。その結果、Foxo1 欠損 ES 細胞由来の血管内皮細胞では、VEGF-A および TGF- $\beta$  に対する細胞伸長反応が障害されたこと、そして培養系に内在する VEGF-A を捕捉すると、TGF- $\beta$  による細胞伸長反応は抑制された。そして、2) Foxo1 欠損 ES 細胞において、Foxo1 または Foxo3 遺伝子を Tet-Off システムにより任意に発現誘導する系を作成し、VEGF-A に対する血管内皮細胞形態反応において、Foxo1 と Foxo3 の機能的相違性を調べた。その結果、分化早期段階では Foxo3 を発現させても形態反応異常を回復させないが、分化後期段階では、Foxo3 を発現させると、VEGF-A 応答性の細胞伸張がレスキューされた。これらの結果により、Foxo1 は、さまざまな血管新生刺激への形態反応において、集約的かつ重要な役割を果たしていることが示唆された。さらに Foxo は VEGF-A による細胞の伸張反応閾値を下げるのが想定された。また、血管新生刺激に対する血管内皮細胞の形態制御は、分化後期では Foxo3 による Foxo1 の機能をレスキューできることから、分化に伴い異なる機序が存在することが示唆された。

審査の過程において、ES 細胞の分化誘導の系における Foxo1 を介する VEGF-A 依存的な血管内皮細胞の伸張反応は、正常発生における Foxo1 遺伝子の働きを反映するかどうか、Foxo1 遺伝子ノックアウトマウスにおいても同様な現象がみられるかどうか、Foxo1 遺伝子によって制御される遺伝子、Foxo3 の時期特異的な機能についての分子機序、研究結果の将来的な臨床応用への見通し等について、様々な質疑応答が交わされ、申請者より概ね適切な回答と考察が得られた。

本研究の結果は、血管形成過程において、Foxo サブファミリーは、VEGF-A や TGF- $\beta$  などの血管新生因子刺激に対して血管内皮細胞が適切に応答し、正常な血管を形成する過程で重要な役割を担うことを明らかにしたものであり、学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 多能性幹細胞学担当教授

松川 舞

(裏面)

審 査 結 果

学位申請者：松川 舞

専攻分野：心臓血管外科学

学位論文題名：

血管内皮細胞形態制御における Foxo1 と Foxo3 の機能差異

(Functional disparity of Foxo1 and Foxo3 in the regulation of endothelial cell morphology)

指導：川筋 道雄 教授

小川 峰太郎 教授

判 定 結 果：

可

不可

不 可 の 場 合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成 21 年 12 月 21 日

審 査 委 員 長 多能性幹細胞学担当教授

原昭範

審 査 委 員 幹細胞誘導学担当教授

江良規実

審 査 委 員 腎臓発生学担当教授

西村隆一

審 査 委 員 分子遺伝学担当教授

尾池雄一