（続紙 1 ）

京都大学	博士（生命科学）	氏名	GLICIA MARIA DE ALMEIDA
論文題目	The tumor suppressor Reck is critical for vascular patterning and stabilization in mice（マウス血管のパターン形成と安定化におけるがん抑制遺伝子Reckの重要性）		

（論文内容の要旨）

Angiogenesis is essential for embryonic development as well as for a variety of physiological processes at postnatal stages, such as wound healing, blastocyst implantation, and menstrual cycle. *RECK* is a tumor suppressor frequently downregulated in a wide variety of cancers; it encodes a membrane-anchored matrix-metalloproteinase-regulator and regulates cell migration, invasion, and metastasis. Exact molecular mechanisms behind these biological effects, however, remain largely unknown. Mice deficient in *Reck* die *in utero*, demonstrating its essentiality for proper embryogenesis; however, the underlying causes of mid-gestation lethality remain unclear. The candidate used *Reck* conditional knockout mice to address this question and found that the lack of *Reck* expression in vascular mural cells or mesenchymal-derived cells leads to mid-gestation lethality. Using cultured aortic explants (aortic ring assay), the candidate found that Reck is essential for at least two events during sprouting angiogenesis; (1) correct association of mural and endothelial tip cells to the microvessels and (2) maintenance of fibronectin matrix surrounding the vessels. These findings demonstrate the importance of appropriate cell-cell interactions and extracellular matrix maintenance for angiogenesis and the involvement of Reck as a critical regulator of these events.

（続紙 ２ ）

（論文審査の結果の要旨）

RECKは、細胞外プロテアーゼを制御する活性を持つ膜アンカー型糖タンパク質であるが、多くのがんで発現低下が見られ、がん細胞株で強制発現させると悪性形質の抑制が観察されることから、がん抑制因子の一つと考えられている。一方、Reck欠損マウスは胎生10.5日前後に腹部内出血を伴って死亡するため、発生にとって必須と考えられるが、その具体的な役割や作用機構については不明の点が多い。

本論文において申請者は、コンディショナル・ノックアウト（cKO）マウスを用いた in vivo、in vitroでの解析により、Reckの血管新生における役割解明を試みた。先ずin vivoの解析からは、Reckが血管内皮細胞と壁細胞の両方で発現し得ることが確認され、壁細胞特異的Reck欠損が全身性Reck欠損と酷似した表現型を与えることから、後者の胎生中期致死形質が壁細胞でのReck欠損に起因することが示唆された。一方、内皮細胞特異的Reck欠損は、脳血管の異常と脳組織の乱れを伴う胎生後期における死をもたらすことを新たに見出した。すなわち、Reckは内皮細胞と壁細胞の両方において重要な機能を果たすことが明らかとなった。

次に、５週齢マウスより採取した背側大動脈を用いたaortic ring assayにより、培養下での微小血管形成を観察した。その結果、タモキシフェン誘導型Reck cKOマウスから得た大動脈組織では、対照群と比べ、微小血管の過剰な発芽と不安定化が観察され、この表現型がフィブロネクチン添加によって抑制されることも見出された。この事から、Reckによるフィブロネクチン線維の保護が正常な血管新生にとって重要であることが示唆された。

以上の研究は､血管新生の制御と血管安定化における Reck の役割を明らかにしたものであり、血管新生の分子メカニズムの解明に寄与することが大きい。よって、本論文は博士（生命科学）の学位論文として価値あるものと認めた。また、本申請者は、平成２８年１月１３日実施の論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認められた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。**（ただし、学位規則第８条の規定により、猶予期間は学位授与日から３ヶ月以内を記入すること。）**

要旨公開可能日：　　年　　月　　日