

京都大学	博士（医学）	氏 名	Ediriweera P. S. Chandana
論文題目	Involvement of the Reck tumor suppressor protein in maternal and embryonic vascular remodeling in mice (がん抑制因子 Reck は母体および胎児の血管リモデリングに關与する)		
(論文内容の要旨)			
発生に伴う血管新生は、発芽（sprouting）、隔壁形成（intussusception）、刈り込み（pruning）など種々の形態形成現象を伴って進行することが知られている。膜結合性メタロプロテアーゼ制御因子 Reck を欠損したマウスは、胎生 10.5 日辺りに死亡するが、この際、脈管新生（vasculogenesis）は起こっているが、それに続く血管新生（angiogenesis）がうまく進んでいないことが以前の研究において観察された。しかし、この表現型が生ずるメカニズムは不明であった。 今回、我々は、成体マウスにおける Reck の役割に洞察を加える目的で成体マウス各組織の免疫染色を試みた。その結果、妊娠マウスの子宮において特に高い Reck の発現が検出されることを見出した。Reck 発現細胞の多くは、血管新生あるいは血管リモデリングに關連する部位に局在しており、その一部は、非発芽型血管新生に關わる細胞と酷似する形態を示していた。 Reck とこれらの現象との因果關係を調べるために、<i>Reck</i> mRNA を標的とするヘアピン型 shRNA を発現するベクターを陽イオン性ゼラチン・ビーズを用いて妊娠マウス子宮内にトランスフェクションした。その結果、小型円形血管の形成が阻害され、連続した内腔を持つ異常な血管が生じた。次に、<i>Reck</i> 欠損マウスの卵黄嚢や周神経血管叢の形態を解析したところ、隔壁形成の減少を示すと見られる組織像が観察された。さらに、新たに作成された条件的ノックアウト・マウス（Reck-flox; CAG-CreER^{T2}）を用いて E11 以降に Reck 欠損を誘導したところ、最も顕著な表現型は、血管リモデリングの異常が原因と見られる内出血と血管形態の異常であることが判明した。 以上の結果より、Reck が胎児と母体の両方において、非発芽型の血管リモデリングを含む血管新生に關与する可能性が示唆された。			

（論文審査の結果の要旨） 膜結合型メタロプロテアーゼ制御因子 Reck を欠損したマウスは、胎生 10.5 日付近で血管新生の停滞を伴う胎生致死形質を示すことが先行研究において見出されていた。申請者らは、成体マウスにおける Reck の役割に洞察を加える目的で、各組織における発現を免疫組織染色により検討し、妊娠マウスの子宮において特に高い Reck 発現が検出されること、Reck 発現細胞の多くは血管新生あるいは血管リモデリングに關連する部位に局在しており、その一部は、intussusception、pruning などの非発芽型血管新生に關わると思われる細胞に発現していることを見出した。shRNA 発現ベクターを含ませた陽イオン化ゼラチンを用いて基底脱落膜の Reck をノックダウンすると、連続した内腔を持つ異常な血管が生じた。また、Reck 欠損マウスの卵黄嚢や周神経血管叢では、intussusception の減少を示すと見られる組織像が観察された。さらに、コンディショナル・ノックアウト・マウスにおいて胎生 11.5 日以降に Reck 欠損を誘導すると、やはり血管リモデリングの異常が原因と見られる内出血と血管形態異常が見られた。 以上の結果は、Reck が母体と胎児の両方において、非発芽型血管新生に關与する可能性を示唆しており、がん抑制遺伝子 Reck の機能解明に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成22年10月13日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日以降			