

## 論文審査の結果の要旨

### $\beta$ -catenin-dependent transcription is central to Bmp-mediated formation of venous vessels.

$\beta$  カテニン依存的転写が、BMP による静脈形成の中心である

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器感染腫瘍内科学分野  
大学院生 柏田 建

*Development* 2015 年 第 142 巻 第 3 号掲載

$\beta$  カテニンは生物の発生、成長や再生に際し重要な役割を果たす転写調節因子である。これまでの報告より、 $\beta$  カテニンは血管形成に必須であると考えられているが、 $\beta$  カテニンの転写調節因子としての機能が、血管形成過程で、どのように作用しているか不明であった。申請者等は、①血管内皮細胞特異的に、「転写因子 TCF の  $\beta$  カテニン結合領域」と「Gal4 の DNA 結合領域」の融合蛋白質を発現する遺伝子 ②「Gal4 転写因子の認識配列」による制御下に「緑色蛍光蛋白 GFP」を発現する遺伝子を持つ遺伝子改変ゼブラフィッシュラインを樹立し、内皮細胞特異的に、 $\beta$  カテニン依存的転写を可視化できるモデルを構築した。まず、尾側静脈形成に着目し、形成は①静脈原基と呼ばれる細胞群が動脈から分化し、②その一部が腹側に Migration し、③最終的に生存して一本の管を形成する という過程を経ていた。この過程で最終的な静脈形成内皮細胞でのみ  $\beta$  カテニン転写活性は認められた。次に、内皮細胞特異的に  $\beta$  カテニン転写活性を抑制するゼブラフィッシュラインを作成し、 $\beta$  カテニン抑制により内皮細胞は静脈血管形成過程でアポトーシスを起こし、尾側静脈形成が阻害されることを明らかにした。この現象は動脈細胞では観察されなかった。また、Bmp (bone morphogenetic protein) は、 $\beta$  カテニン依存的転写を介して、尾側静脈の形成を制御していることが分かった。さらに、 $\beta$  カテニン転写活性のある細胞で、Klippel-Trenaunay 症候群の原因遺伝子とされている Aggf1 (Angiogenic factor with G patch and FHA domains 1) が多く発現し、 $\beta$  カテニンと synergistic に  $\beta$  カテニン依存的転写を制御していた。その他の機能解析も含め、Bmp が Aggf1 を介して、 $\beta$  カテニン転写活性を亢進させ、Bmp 抑制、Aggf1 抑制で、静脈特異的にアポトーシスの亢進を認めた。最後に、静脈形成時  $\beta$  カテニン依存的転写標的を探索した。 $\beta$  カテニン依存的な転写は、静脈内皮の生存を制御するが、別に Nr2f2 を介した静脈分化を制御している可能性が示唆された。

第二次審査では、尾側静脈の位置づけ、Aggf1 の機能、Wnt signal の動静脈での違い、実験系による Wnt signal への影響などについて質疑があり、十分な知識をもとに的確な回答を得た。

本研究は、静脈形成における  $\beta$  カテニン依存的な転写の役割を明確に示した初めての研究であり、得られた知見は極めて価値あるものと考えられる。以上より、本論文は学位（医学博士）論文として十分に価値あるものと認定した。