

論文内容の要旨

報告番号		氏名	森岡 崇
An Important Role of Endothelial Hairy-Related Transcription Factors in Mouse Vascular Development (和訳) 内皮細胞におけるHrt転写調節因子の血管形態形成に対する意義			

論文内容の要旨

胚発生過程において、血管系の形成は正常な発育や器官形成に必須のイベントである。これまでの研究により、血管形態形成に重要な働きを有する様々な因子が同定されているが、その機能メカニズムには不明な点が多い。我々は、Notch情報伝達系のターゲット因子のひとつであるHrt (Hairy-related transcription factor) 転写調節因子ファミリーを同定し、Notch-Hrt系を含む多様な心血管シグナル伝達系の相互作用と下流機能因子の解析を行ってきた。3種類のHrtファミリー分子のうち、Hrt1およびHrt2は血管内皮細胞と血管平滑筋細胞に発現しており、そのダブルノックアウト ($H1^{ko}/H2^{ko}$) マウスは心血管系の発生異常を示して胚性致死となるが、内皮細胞と平滑筋細胞のどちらに発現するHrt1/Hrt2の機能が血管形態形成に重要であるかは明らかでなかった。本研究では、血管内皮細胞におけるHrt1/Hrt2の意義を検討するために、Hrt1欠損マウス系と部位特異的Hrt2欠損マウス系の交配により内皮細胞でのみHrt1/Hrt2を欠損するマウス ($H1^{ko}/H2^{eko}$) を作製し、その表現型を解析した。その結果、 $H1^{ko}/H2^{eko}$ マウスが $H1^{ko}/H2^{ko}$ マウスと同様の血管構築異常を示し、胎生12.5日までに全例死亡することが明らかになった。また、 $H1^{ko}/H2^{eko}$ マウスでは、内皮細胞膜タンパクであるRobo4のmRNA発現亢進が認められ、これに伴って血管形態形成に重要な役割を担うSrcリン酸化酵素ファミリーの活性化が阻害されていた。以上の成績より、Hrtファミリー転写因子は血管内皮細胞におけるシグナル伝達に重要な役割を担っており、Hrt欠損により生じる血管形態形成不全の原因のひとつが内皮細胞シグナル伝達の異常であることが示唆された。