

乙 第 号

森岡 崇 学位請求論文

# 審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙第	号	氏名	森岡 崇
論文審査担当者	委員長		教授	斎藤 能彦
	委員		教授	吉栖 正典
	委員		教授	木村 弘
	(指導教員)			

### 主論文

#### An Important Role of Endothelial Hairy-Related Transcription Factors in Mouse Vascular Development

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

Takashi Morioka、 Masahide Sakabe、 Tomoko Ioka、 Tomoko Iguchi、  
Ken Mizuta、 Miwa Hattamaru、 Chihiro Sakai、 Munehiro Itoh、  
Genki E. Sato、 Aya Hashimoto、 Masahide Fujita、 Kazuki Okumura、  
Mutsumi Araki、 Mei Xin、 Roger A. Pedersen、 Manuel F. Utset、  
Hiroshi Kimura、 Osamu Nakagawa

genesis

52(11)巻 897 – 906 頁

2014 年 11 月 発行

## 論文審査の要旨

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 Notch 情報伝達系のターゲット転写調節因子である Hairy-related transcription factor ファミリー (Hrt1、Hrt2、Hrt3) が同定され、その生理的意義の解析が行われてきた。

本研究において、申請者らは Hrt1 および Hrt2 が血管内皮細胞と血管平滑筋細胞に発現し、Hrt1 と Hrt2 を全身で欠損するマウス (DKO マウス) は血管形成異常により胎生致死となることを確認した。次に、血管系のいずれの細胞における Hrt 機能が重要か検討するため、内皮細胞でのみ Hrt1 と Hrt2 の両者を欠損するマウス (内皮 DKO マウス) を作製した。内皮 DKO マウスは全身 DKO マウスと同様の血管構築異常により、胎生期に全例死亡することが明らかになった。内皮 DKO マウスにおいて、内皮細胞膜タンパク Robo4 の mRNA 発現亢進や Src リン酸化酵素ファミリーの活性化阻害が認められ、血管構築異常との関連が示唆された。

以上の成績より、Hrt 転写因子の血管内皮細胞における機能が胎生期の血管形態形成に必須であることが示された。

本審査における主論文は Hrt 転写因子の生理的意義を検討した重要な報告であり、参考論文と合わせ、医学博士の学位に十分値すると評価する。

## 参 考 論 文

1. Roles of endothelial Hrt genes for vascular development  
Masahide Sakabe, Takashi Morioka, Hiroshi Kimura,  
Osamu Nakagawa.  
Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease  
in press
2. Attenuation of glucose-induced insulin secretion by intermittent hypoxia  
via down-regulation of CD38.  
Hiroyo Ota, Shinji Tamaki, Asako Itaya-Hironaka,  
Akiyo Yamauchi, Sumiyo Sakuramoto-Tsuchida,  
Takashi Morioka, Shin Takasawa, Hiroshi Kimura.  
Life Sciences 90:206-211, 2012.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに血管形成メカニズムと心血管疾患の病態の機序の解明に寄与するところが大きいと認める。

平成 27 年 3 月 6 日

学位審査委員長

循環器・腎臓病態制御医学

教 授 齋藤 能彦

学位審査委員

情報伝達薬理学

教 授 吉栖 正典

学位審査委員（指導教員）

呼吸器病態制御医学

教 授 木村 弘