

氏名(本籍)	石 飛 博 之 (島根県)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 甲 第 5563 号		
学位授与年月日	平成 22 年 10 月 31 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Flk1 陽性多能性中胚葉細胞における転写制御ネットワーク		
主 査	筑波大学教授 (連携大学院)	理学博士	石 井 俊 輔 (理化学研究所主任研究員)
副 査	筑波大学講師	博士 (理学)	三 輪 佳 宏
副 査	筑波大学講師	博士 (医学)	松 下 昌 之 助
副 査	筑波大学助教	博士 (医学)	加 藤 広 介

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

Flk-1 は VEGF (vascular endothelial growth factor) をリガンドとするチロシンキナーゼ型受容体であり、中胚葉系細胞が血管内皮細胞、造血系細胞及び壁細胞に分化する過程で重要な役割を果たす。さらに Flk1 陽性細胞は血管内皮細胞と平滑筋細胞に分化し、新生血管へ寄与することが示されており、Flk-1 遺伝子の発現制御機構の解明は、将来の心血管再生治療にとっても重要である。そこで、本研究では Flk1 遺伝子の転写制御に重要なエンハンサーを解析し、転写制御機構を明らかにすることを目的とした。

(対象と方法)

Flk1 遺伝子内には、いくつかのエンハンサーが存在する。本研究では、特に注目するエンハンサーをマーカー遺伝子に繋ぎ、そのトランシジェニックマウスを作製し、発現パターンを解析し、内在性の Flk1 のものと比較した。

(結果)

エンハンサー DMME を持つトランスジーンが発現パターンは、内在性の Flk1 のものと一致した。このエンハンサーには転写因子 Gata4, Cdx2, Tcf4, FoxF1 が結合し、これらの結合サイトに変異を導入すると、トランスジーンが発現が低下した。また、Flk1 の BAC クローンのトランシジェニックマウスでは、トランスジーン上の Flk1 の発現パターンは、内在性の Flk1 のものと一致した。

(考察)

エンハンサー DMME は多分化能を有する最初期、特に 7.5 日胚、の Flk1 の発現を再現することができるエンハンサーである。しかし、その発現は発生が進むにつれて減弱するので、未同定のエンハンサーの存在が示唆される。またこのエンハンサーは、上記 4 つの転写因子によって協調的に制御されていると考えられる。

審査の結果の要旨

しっかりとした実験手法によって、エンハンサーの活性が丁寧に解析されている。時間と手間のかかる実験が、根気強く行われたことが伺える。4種類の転写因子の結合をゲルシフトアッセイで調べているが、in vivo で本当に結合しているかを免疫沈降法などで調べる方が良いのではという意見もあったが、適切な抗体が使用可能かどうかには依存しているであろう。

論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。