

Title	Studies on Physiological Roles of Extracellular Matrix Protein Polydom in Lymphatic Vessel Development
Author(s)	諸岡, 七美
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/67112
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨

氏名 (諸岡 七美)

論文題名

Studies on Physiological Roles of the Extracellular Matrix Protein Polydom
in Lymphatic Vessel Development
(細胞外マトリックス蛋白質polydomのリンパ管発生における生理機能解析)

論文内容の要旨

多細胞生物がその複雑な構造を形成するためには、細胞に加えて細胞外マトリックス蛋白質の存在が重要な役割を果たす。哺乳類ではコラーゲン、ラミニン、エラスチンなどを含む約300種類の細胞外マトリックス蛋白質が存在するが、機能が未解明のものも多く残っている。我々の研究室では以前、分子量が巨大な細胞外分泌蛋白質としてpolydom (ポリドム, 別名Svepl) を同定し、polydomが細胞表面蛋白質のインテグリン $\alpha 9\beta 1$ の高親和性リガンドであることを明らかにした(Sato-Nishiuchi, 2012)。本研究ではpolydomの生理機能を解明することを目的とし、遺伝子欠損マウスの解析をおこなった。

Polydomノックアウトマウスはメンデル比通りに出生するが、生後すぐに呼吸不全となり死亡する。このマウスでは皮下や胸腔に重篤な浮腫が認められ、胸腔内に組織液が蓄積するため肺が膨張せず呼吸不全となる。そこで浮腫の原因としてリンパ管の発生異常を疑い解析を進めた。リンパ管は全身の組織に広がる第二の脈管器官である。その主な役割は末梢組織で毛細血管から漏出した組織外液を排出することである。確かに、Polydomノックアウトマウスではリンパ管を介した組織液の排出が認められない。更に、リンパ管の形態観察をおこなったところ、Polydomノックアウトマウスでは発生中期のリンパ管構造(リンパ叢)までは形成されるが、その後のリモデリング(リンパ管新生や融合、剪定)が起こらず、毛細リンパ管や集合リンパ管を含むヒエラルキーを持ったリンパ管ネットワークが形成されないことがわかった。Polydomはリンパ管の周囲に線維状に局在する。しかし、polydomの発現分泌は間葉系細胞が担っており、リンパ管のリモデリングに間葉系細胞が必要であることも新たに明らかとなった。さらに、Polydomノックアウトマウスのリンパ管内皮細胞を調べると、リンパ管リモデリング関連転写因子であるFoxc2の発現が減少していることがわかった。興味深いことに、polydomがFoxc2を制御するメカニズムはpolydomレセプターであるインテグリン $\alpha 9\beta 1$ によるものではなかった。Polydomは増殖因子Angiopoietin-2に結合し、Angiopoietin-2がFoxc2の発現を上昇させることを明らかにした。また、polydomはAngiopoietinレセプターであるTie1/Tie2の発現も制御することが明らかとなった。

以上の結果から、間葉系細胞由来のpolydomはリンパ管表面でAngiopoietin-2に結合し、Tieシグナルを介してFoxc2の発現を正に制御する、これによってリンパ管のリモデリングを誘導する、と結論した。Foxc2, Angiopoietin-2, Tie1およびTie2の変異マウスではリンパ管リモデリングの異常が報告されており、今回の結果を支持している。成熟したリンパ管の再構築はリンパ管治療の上でも課題である。今回、polydomの解析によってリンパ管リモデリングの新たなメカニズムを解明できたことは応用にもつながると期待している。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (諸 岡 七 美)			
	(職)		氏 名
論文審査担当者	主 査	教 授	古 川 貴 久
	副 査	教 授	岡 田 雅 人
	副 査	教 授	三 木 裕 明
	副 査	招へい教授	関 口 清 俊

論文審査の結果の要旨

論文提出者は、機能未知の巨大な細胞外マトリックス蛋白質 Polydom の生理機能の解析を通じて、これがリンパ管発生に必須であることを明らかにした。まず Polydom ノックアウトマウスを作製し、これが重篤な浮腫を呈するため出生後すぐに致死となることを示した。この原因としてリンパ管の発生異常を疑い検証を行った結果、Polydom はリンパ管の初期発生には必要でないが、リンパ管が初期の未熟な構造から成熟した構造へとリモデリングする過程に必須であることを明らかとした。さらにその分子メカニズムとして、Polydom が液性因子 Angiopoietin-2 と結合し転写因子 Foxc2 の発現を制御すること、また、Polydom が Angiopoietin 受容体である Tie1/Tie2 の発現を調節することを示した。以上のように論文提出者は、今まで機能未知であった細胞外マトリックス蛋白質 Polydom のマウス生体における生理的な役割を明らかにすることを通じて、リンパ管の発生過程に細胞外マトリックス蛋白質の機能が必須であることを発見し、さらにその機能メカニズムを明らかにした。この研究は、細胞外マトリックスおよびリンパ管発生の分野に新たな知見を追加するものであり、細胞外マトリックス蛋白質の分子機能メカニズムの解明に貢献し、細胞生物学と分子生物学研究の発展に寄与することが大きい。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。