



Title	新生血管における転写因子Fox01の機能解析
Author(s)	福本, 萌
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69466
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏名(福本萌)
論文題名 新生血管における転写因子FoxO1の機能解析

【背景】

FoxO1とはストレス応答性の転写因子であり種々の細胞外刺激によりリン酸化され核外、もしくは脱リン酸化され核内へ移行することでその転写活性が制御されている。FoxO1欠損マウスは血管形成不全により胎生致死することから血管形成に必須であることが示唆されているがその機能は明らかにされていない。そこで本研究では新生血管におけるFoxO1の細胞内局在および機能を解析することとした。

【方法】

新生血管モデルとして発達期マウス網膜を血管内皮細胞特異的FoxO1欠損モデルとしてはTie2 -Cre ER^{T2} Foxo1 flox/floxマウスを導入し形態学的観点より解析を行った。

【結果】

新生血管におけるFoxO1の細胞内局在を捉えるため野生型マウスの網膜の血管を免疫蛍光染色し観察を行ったところ新生血管最先端部にみられる先端(tip)細胞において核内優位に発現していた。またFoxO1欠損マウスではtip細胞の遊走能が低下することが観察された。まずtip細胞でのFoxO1の核内貯留の原因を探索するためヒト臍帯動脈内皮細胞を用いて *in vitro*にて検討した結果低酸素刺激によりFoxO1の核内貯留が誘導されること、またFoxO1の下流でtip細胞の遊走能に関わる *esm1* の発現が制御されているが明らかとなった。

【結論】

FoxO1はtip細胞で低酸素刺激依存的に *esm1* の発現を上昇させ細胞の遊走能を制御している。

論文審査の結果の要旨及び担当者

	氏名(福本萌)	
論文審査担当者	(職)	氏名
主査	教授	稻垣忍
副査	教授	三善英知
副査	教授	木原進士

論文審査の結果の要旨

FoxO1 は種々の細胞外ストレスに応答し核から細胞質へとその細胞内局在を変化させ転写活性を制御していることからストレス抵抗性の転写因子として知られている。そのノックアウトマウスは血管形成不全により胎生致死することから血管新生に必須の遺伝子であるが、血管内皮細胞での細胞内局在を含めその機能については明らかにされていない。本研究ではマウス網膜血管新生モデルを用いて新生血管における FoxO1 の細胞内局在および機能について解析を行った。

はじめに免疫染色により FoxO1 の細胞内局在を観察したところ新生血管先端部の内皮細胞(tip cell) 特異的に FoxO1 が核内に局在していた。tip cell は血管内皮細胞の中でも例外的に低酸素環境にさらされていることから培養細胞を用いて検討を行ったところ低酸素刺激は FoxO1 を核内に貯留させるばかりではなく tip cell 特異的遺伝子の発現上昇を引き起こすことが明らかとなった。またそれらの遺伝子の中で *foxo1* 欠損により細胞の遊走能に関する *esm1* の発現が低下し tip cell の遊走能が低下することを *in vitro*, *in vivo* の両方で明らかにした。

これらのことから FoxO1 は新生血管 tip cell において低酸素刺激依存的に細胞の遊走能を制御していることが示唆された。

以上より、本研究は博士(保健学)に値する研究と評価した。