

朴 勝煥 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

The study on the morphology of embryonic stem cell-derived endothelial cells which is regulated by Foxo1
(Foxo1 によって調節される胚性幹細胞由来内皮細胞の形態に関する研究)

forkhead typeの転写因子の1つであるFoxo転写因子群は、胎生期と成体期の両方の血管形成に関与していることが知られている。それらの中の1つ、Foxo1は血管形成因子VEGF反応性の血管内皮形成を生理的に調節する重要な役割を担っている。しかしながら、このFoxo1が、血管形成においてどのような分子メカニズムによってその役割を果たしているかについては不明な部分が多い。そこで、朴 勝煥氏は、Foxo1分子の細胞生物学的機能について明らかにすることを目的に研究を行った。申請者は、目的達成のために試験管内の胚性幹細胞(ES細胞)分化系を用いてES細胞由来のFLK1陽性の中胚葉系細胞から3次元の培養にて血管内皮と血管平滑筋の分化誘導を行う実験系を解析に使用し、詳しい解析を行った。本研究では、Foxo1(+/+)と(-/-)のマウス ES 細胞を用いた。この細胞を OP9 というストロマ細胞上で4日間共培養し中胚葉系細胞へと分化を誘導する。培養4日目にFLK1陽性の中胚葉系細胞をFACSを用いて分離し、細胞塊作成のために12時間VEGF添加培地にて浮遊培養を行う。その後、細胞塊を4日間VEGF添加のタイプIコラーゲン・ゲルの中で培養し、主に免疫染色を中心とした解析を行う。

Foxo1(+/+)ES細胞由来の血管内皮細胞は血管平滑筋を伴う長い血管様の構造形態を形成したのに対して、Foxo1(-/-)ES細胞由来の血管内皮細胞は短い萌芽様の形態のみの形成しかできなかった。興味深いことに、Foxo1(-/-)ES細胞由来の血管内皮細胞は、フィラメントアクチンの点状の蓄積、小さなスパイク状の突起を伴う細胞辺縁マイクロチューブルバンドの形成、そして血管平滑筋との結合が見られないといった特徴を有していた。この結果から、Foxo1が、血管内皮において1)細胞骨格形成、2)血管平滑筋と協調し血管形成を行う部分への関与が示唆された。また、Foxo1は、ES細胞由来の血管内皮細胞が血管様の形態をとる際に重要な分子であると言える。

公開發表では、上記の研究について口頭発表による紹介・説明があり、その後各委員より質問がなされた。1) Foxo1の血管内皮と血管平滑筋での発現について、2)血管内皮と血管平滑筋それぞれでのFoxo1の機能について2) Foxo1の標的遺伝子についての知見、3)この研究で見られた特徴についての分子メカニズム、4)アクチンとマイクロチューブルに起こった異常について両者の関連、5)Rock1阻害薬の結果の解釈、6)Foxo1の血管内皮の発生と維持での機能について、7)Foxo1 nullマウスの表現形と今回から得られた結果の関連性8)VEGF以外の血管形成因子に対する反応性について質問され、おおむね適切な説明がなされた。本研究は、ES細胞を用いて、Foxo1が血管内皮の機能を調節し、血管形成に対して重要な働きをしていることを示しており、血管形成研究に寄与し、学位に値すると判断する。

審査委員長 幹細胞誘導学担当教授

江良 扶実

審査結果

学位申請者名： 朴 勝煥 (Park SeungHwan)

専攻分野： 組織幹細胞学

学位論文題名：

The study on the morphology of embryonic stem cell-derived endothelial cells which is regulated by Foxo1
(Foxo1 によって調節される胚性幹細胞由来内皮細胞の形態に関する研究)

指導： 小川 峰太郎 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合： 本学位論文名での再審査

可

不可

平成 22 年 2 月 8 日

審査委員長 幹細胞誘導学担当教授

江良 扶実

印

審査委員 多能性幹細胞学担当教授

岸 昭 苑

印

審査委員 細胞情報薬理学担当教授

中西 宏之

印