

## 審査の結果の要旨

氏名 山本 豪

*Aml1* 遺伝子欠損マウスは、中枢神経系出血により胎生期に死亡し、AML1 は血管の機能において重要な役割を演じていると考えられる。しかし、*aml1* 遺伝子欠損マウスが胎生致死を示すために成体における AML1 の機能解析は困難であった。本研究では *Cre-loxP* 系を用いた血管内皮細胞特異的 AML1 欠損マウス の機能解析を行い、下記の結果を得ている。

- 1 本研究で作製したモデルマウスは、肺、脳、心臓などの臓器で *aml1* 遺伝子の高い欠損率を示し、また大動脈内皮でも *aml1* 遺伝子はほとんど欠損し、血管内皮細胞特異的 AML1 欠損モデルマウスとして適当であることを示した。
- 2 血管内皮細胞特異的 AML1 欠損マウスは、正常に出生、成長、生殖などがみられ、また、解剖学的、組織学的にも血管形成などに異常を認めなかった。
- 3 後肢虚血モデルを用い、大腿動脈結紮後の血流の回復を Laser Doppler perfusion imager(LPDI)にて測定し、また、血管新生を組織学的に検討し、虚血に対する血管新生能を評価した。その結果、血管内皮細胞特異的 AML1 欠損マウスにおいても虚血に対する血管新生能は正常であることが示された。
- 4 腫瘍に対する血管新生を評価するため、dorsal air sac assay を行い、腫瘍の移植に対する血管新生を測定した。その結果、血管内皮細胞特異的 AML1 欠損マウスでも、腫瘍に対する血管新生は正常にみられることが示された。
- 5 血管の透過性などの血管機能を評価するため、刺激物質の塗布に対する血管内色素の漏出の測定を行った。その結果、血管内皮細胞特異的な AML1 の欠損によっても血管透過性は変化しないことが示された。

以上、申請者の研究は、AML1 を血管内皮細胞特異的に欠損させたマウスにおいても、血管形成や血管機能が障害されないことを明らかにした。これは、AML1 欠損マウスが中枢神経系出血で死亡するという報告から予想される結果とは異なるものであり、AML1 は血管内皮細胞自身において必要不可欠な機能を果たしているのではなく、AML1 は造血細胞などを介して間接的に血管新生に関与している可能性が示唆された。このことは、造血幹細胞が血管新生を促進するという造血細胞と血管内皮の相互作用や、さらには造血幹細胞が血管内皮細胞などへ分化するという造血幹細胞の可塑性などとも関連性があると考えられ、その点でも今後の発展が期待できると考えられる。研究成果の解釈、結論に至る過程に一部甘さがあるとのコメントもあったが、学位の授与に十分値するものと考えられる。