

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 松井 利康

Sox (*Sry*-related HMG box gene)ファミリーは、哺乳類の精巣決定遺伝子*Sry*のDNA結合ドメインであるHMGボックスと高い相同性を示す一連の転写因子群であり、様々な細胞の分化決定に重要な役割を担う。このうち、*Sox17* および*Sox18* は、*Sox7* と共にサブグループFに属している。近年、ヒト*SOX18* の変異が先天性リンパ水腫/毛細血管拡張/貧毛疾患の原因であることが報告され、遺伝性疾患への関与が明らかにされた。ヒト*SOX18* 変異と同様に、マウス*Sox18* の*ragged*変異は、血管系ならびに毛包発生異常の原因となる。その一方で、予想に反して*Sox18* 欠損マウスは生存率、繁殖能力とも正常であり、血管系の異常は示さない。*Sox*ファミリーは、同じサブグループに属すメンバーが同一の細胞種で共発現し、相補的に機能することが報告されており、*Sox18* 欠損マウスにおける表現型の消失は、*Sox17* および/あるいは*Sox7* の機能相補を強く示唆する。以上の経緯を背景として、本研究では、*Sox17^{+/-}/Sox18^{-/-}*二重遺伝子改変マウスを作出し、血管新生における*Sox17* の役割および*Sox18* に対する相補的機能を解明することを目的としている。

第1章では、胎仔期の新生血管における*Sox* サブグループFメンバーの発現様式についての比較検討がなされた。その結果、マウス*Sox17*、*Sox18* および*Sox7* は、胎齢9.5日以降の新生血管の内皮細胞において共発現することが初めて示され、血管新生で相補的に機能する可能性が強く示唆されている。

そこで、第2章では、血管新生における*Sox17* および*Sox18* 遺伝子の相補的機能を明らかにするために、*Sox17^{+/-}/Sox18^{-/-}*二重遺伝子改変マウスが作出され、それらの表現型と*Sox18^{-/-}*マウスとの比較検討がなされた。その結果、約57%の*Sox17^{+/-}/Sox18^{-/-}*マウスが、生後21日齢(P21)までに致死することが示された。また、成体まで生存した*Sox17^{+/-}/Sox18^{-/-}*マウスにおいて、雄個体は繁殖能力を有するのに対し、全ての雌個体が不妊を呈した。P7において*Sox17^{+/-}/Sox18^{-/-}*マウスは、肝臓の変性・萎縮に加えて、腎臓

髄質外帯の形成不全を示した。肝臓では、洞様毛細血管の拡張を伴って、血管密度は *Sox18*^{-/-}マウスの半分程度と著しく減少していた。一方、腎臓では髄質外帯の血管密度が有意に減少し、直血管から構成される血管束の形成不全が見られた。さらに、成体まで生存した *Sox17*^{+/-}/*Sox18*^{-/-}マウスは、肝臓および腎臓の表現型に加えて、雌雄生殖器における血管異常を示した。精巣蔓状静脈叢では走行異常および拡張が認められ、卵巣では毛細血管の形成不全による萎縮が観察された。以上の結果より、*Sox18* 欠損下での 1 アレルの *Sox17* 欠損が、肝臓、腎臓および雌雄生殖器における器官/領域特異的な血管形成異常の原因となることが明らかになった。これらの知見は、*Sox17* および *Sox18* の協調的な機能が、生後期の血管新生に必須であること、さらに *Sox17* が *Sox18* の機能損失を相補できうることを示している。

第 3 章では、マウス *Sox17* および *Sox18* の生後血管形成における役割を解明することを目的として、着目した血管形成関連因子 (*Tie-1*、*Tie-2* および *Vcam-1*) の発現についての比較検討が行われた。*Sox17*^{+/-}/*Sox18*^{-/-}マウスは血管拡張を伴った血管密度の著しい減少を示すことから、*Sox17*、*Sox18* と ANG/TIE シグナル系との関係が示唆された。しかしながら、*Sox17*^{+/-}/*Sox18*^{-/-}マウスの肝臓および腎臓において、*Vcam-1* 発現の有意な減少は見られたが、*Tie-1* および *Tie-2* 発現に変化は認められなかった。生後期の器官/領域特異的な血管形成における *Sox* サブグループ F メンバーの役割、*Sox17* および *Sox18* により制御される血管形成機構と既知のシグナル系との関係の解明には、新規標的遺伝子の単離、同定も含めて、さらなる解析が必要であろう。

総括すると、本研究により、マウス *Sox17* は *Sox18* と協調して生後期の血管形成に重要な役割を果たすことが初めて明らかとされた。*Sox17*^{+/-}/*Sox18*^{-/-}マウスにおける器官/領域特異的な血管形成異常は、哺乳類の血管形成における *Sox* サブグループ F メンバーの相補性を示す直接的な証拠であり、発現様式の多様性が器官/領域特異的な血管形成に関与する可能性が強く示唆された。これらの成果は、獣医学学術上貢献するところが少なくない。よって、審査委員一同は、本論文が博士(獣医学)の学術論文として価値あるものと認めた。