

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 塩澤 誠司

VEGFR-3 は、リンパ管の発生及び新生に極めて重要な役割を果たすことが知られている。一方、胎生期においては血管にも発現しており、*Vegfr3* 遺伝子欠損マウスの解析から、血管発生にも重要な役割を果たしていることが示唆されている。しかし、この過程における VEGFR-3 の機能は十分明らかにはなっていない。本研究では、そのリガンドである VEGF-C を、Cre/loxP 系を用いてコンディショナルに発現させるトランスジェニックマウス系統を樹立し、VEGF-C の過剰発現による血管形成に及ぼす影響の解析を行った。その結果、胎生 9.5 日において、卵黄嚢が拡大した血管に覆われるという表現型を見いだした。この表現型は、*Vegfr3* 遺伝子欠損マウスで観察された表現型と対照的な結果であり VEGFR-3 のシグナルが血管の拡大を促進する役割を担う可能性が示唆された。

更に、この表現型を *in vitro* で解析するために、VEGF-C 及び VEGFR-3 特異的変異型 VEGF-C を過剰発現する ES 細胞を用いた胚様体形成による解析を行った。その結果、トランスジェニック胚様体ではシート状に内皮細胞領域が拡大することが明らかになった。この胚様体を組織学的に解析し、VEGFR-3 のシグナルが、分岐形成を伴わない内皮細胞増殖を引き起こすことが示唆され、胎生期で観察された表現型の一因となっている可能性が示唆された。

以上、本論文では、コンディショナル・トランスジェニックマウスを作成することにより、通常のトランスジェネシスでは困難な胎生期の解析を行い、現在までほとんど明らかでなかった胎生期血管形成における VEGFR-3 シグナルの役割を *in vivo* 及び *in vitro* の系を用いて解析したものであり、学位の授与に値すると考えられる。