

審査の結果の要旨

氏名 川崎 京子

これまで、血管内皮細胞において VEGFR2 の下流シグナルが明らかにされてきた。ところが、これらは主に成熟した血管内皮細胞におけるシグナル伝達機構についてであり、血管前駆細胞からの内皮細胞分化シグナルについてはあまり明らかにされていない。本研究では、マウス ES 細胞由来の血管前駆細胞を用いて血管内皮細胞分化に重要なシグナル分子を検討した。また、ターゲット分子のノックアウトマウスを用いて血管発生の異常について検討した。そして、これらの実験により下記のような結果を得た。

- ES 細胞由来の血管前駆細胞の VEGF-A 依存的な内皮細胞分化がファルネシルトランスフェラーゼの阻害剤である FTI-277 によって抑制された。
- マウスの embryo を *ex vivo culture* すると、FTI-277 の添加により血管の発生が抑制された。
- ES 細胞由来の血管前駆細胞において、FTI-277 の主要ターゲットである H-Ras を miRNA によりノックダウンすると、内皮細胞分化が抑制された。
- H-Ras のノックアウトマウスは、E9.5 で頭部に血管発生の遅れが観察された。
- ES 細胞由来の血管前駆細胞において、恒常活性型の H-Ras を高発現させると内皮細胞分化が促進した。
- ES 細胞由来の血管前駆細胞において、Ras の下流シグナル分子 Erk と PI3K のシグナルをそれぞれ特異的に活性化する H-Ras の effector mutant を高発現させると、Erk シグナルを活性化させた時のみ内皮細胞分化が促進された。
- VEGF-A 刺激後 6 時間で Ras、Erk の活性が見られたが、PDGF 刺激では見

られなかった。

- 血管分化マーカーの発現時期を調べたところ、VEGF-A 刺激後 1 2 時間以降で上昇した。

以上の結果より、**Ras-Erk** シグナルが内皮細胞分化を制御すること、またその活性化のタイミングによってシグナルの特異性が決定づけられていることを明らかにした。これまで、**VEGFR2** の下流では **Ras** シグナルの重要性はあまり知られていなかったが、本研究により内皮細胞の分化に重要であることが明らかにされた。また、異なる増殖因子、レセプターの下流で共通のシグナル分子が活性化される場合のシグナルの特異化についても新しい知見をもたらした。以上の理由より、本研究は学位の授与に値するものと考えられる。