

# 論文審査の結果の要旨

氏名 原 敏朗

本論文では、新規 HIF-1 活性化因子 Mint3 の遺伝子欠損マウスの解析結果について述べられている。論文提出者の所属する研究グループが行った先行研究では、マクロファージにおいて MT1-MMP 及び Mint3 がマクロファージ特異的な HIF-1 の恒常的な活性化に寄与していることを明らかにしている。MT1-MMP は多機能分子であり、また MT1-MMP 欠損マウスが重篤な表現型を示すことから、MT1-MMP 欠損マウスを用いて新規 HIF-1 活性化機構の生体内における役割を解明することは困難であった。この問題点を解決すべく、論文提出者は、新たに Mint3 欠損マウスを作製し、Mint3 がマクロファージ特異的な HIF-1 活性の亢進に寄与していることを明らかにした。

Mint3 欠損マクロファージでは HIF-1 活性が低下し、結果としてエネルギー産生を解糖系に依存するマクロファージの ATP 産生を減少させている。ATP は様々なマクロファージ機能の遂行に重要であり、Mint3 を欠損したマウスではマクロファージが産生するサイトカインに依存する敗血症ショックが起こりにくいことも明らかにした。さらに、がん微小環境内における Mint3 の役割の解明に取り組み、明瞭にマクロファージにおける Mint3 ががん細胞の転移を促進していることを明らかにした。また、イメージング技術を駆使し、マクロファージにおける Mint3 が肺組織内においてがん細胞の血管外浸潤を促進していることを明らかにしている。本論文で明らかにされた知見は非常に興味深く、単に生物学的な研究結果にとどまらず、新たながん治療標的としての Mint3 の可能性を提示するものであった。

本論文提出者は、時間と労力を要するマウス実験を膨大にこなし、博

士論文で期待される成果を大きく上回った解析結果を報告している。また、関連する分野の最新の情報や実験技術を積極的に学び、研究に応用していた。論文内容に関する発表も優れており、効果的なプレゼンテーションを常に心がけていた。審査員からは研究背景、実験手法、研究結果に関する様々な質問を受けていたが、的確に答えることで審査員を十分に納得させていた。研究成果、知識、発表手法など博士号を取得するに十分な能力を兼ね備えていた。

なお、本論文は、三村耕平、阿部高也、塩井剛、清木元治、坂本毅治との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。

以上 1058 字