

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 澤口 翔伍

論 文 題 目

O-GlcNAc on NOTCH1 EGF repeats regulates ligand-induced Notch signaling and vascular development in mammals

(細胞外O-GlcNAcによるNotchシグナル制御)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

阿 部 健 仁



名古屋大学教授

委員

近 藤 豊



名古屋大学教授

委員

木 山 博 資



名古屋大学教授

指導教授

岡 島 徹 也



論文審査の結果の要旨

別紙 1 2

O-GlcNAc修飾は、最近見出されたNotch受容体のO-結合型糖鎖修飾であるが、Notch受容体における役割は不明であった。そこで、O-GlcNAc修飾を触媒する糖転移酵素EOGTの欠損マウスを用いて、O-GlcNAc修飾のNotchシグナルにおける役割を明らかにすることを目的とした。Eogtは、血管内皮に高発現していることが明らかになった。また、生後15日目のEogt変異マウスの網膜血管では、野生型マウスに比べ異常な血管新生を示し、血管の脆弱性も確認した。また、Eogt変異マウスの脳血管内皮細胞では、Notchシグナル標的遺伝子の発現量が減少を確認した。さらに、リガンド結合実験では、EOGT^{null}細胞においてNOTCH1-DLL4の結合能の低下が認められた。さらに、Notch1のO-GlcNAc修飾部位変異体では、O-GlcNAc修飾が低下し、DLL4との結合能も低下した。EOGTが、Notch1とDLL4リガンド間の相互作用を特異的に制御していることが示唆された。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. Notch4受容体も血管新生においてNotch1受容体と一部重複する役割を担うことが報告された。しかし、Notch4に関しては、私の最近の研究において、EOGTによる制御を受けないことが明らかになった。また、Angiopoietin1/2などの分泌物は、血管内皮細胞の走化性を促進し、Ephrinは血管内皮細胞同士の細胞間接着を低下させ新規血管の形成を促進する事が報告されている。腫瘍形成による低酸素により誘導される転写因子であるHIF-1 α は、血管内皮細胞が結合している細胞外基質を分解するマトリックスメタロプロテアーゼの転写を誘導し、血管内皮細胞の移動能を増加させることも報告されている。
2. Notch受容体とJAG1は血管内皮細胞以外にも生体内に広く発現していることが知られている。一方、DLL4は血管内皮細胞に高発現しているが、DLL4はVEGF-VEGFR1の下流で発現が制御されているので血管新生が起きている先端の細胞(Tip細胞)で特に高発現している。リガンド選択性においては、Notch受容体上の糖鎖修飾変化により、DLL4が優位になりJAG1が低下する場合(FringeによるO-Man上のGlcNAc修飾)、DLL4が優位になりJAG1とは変化しない場合(EOGTによるO-GlcNAc修飾)が発見されている。また、ほかの糖鎖修飾や、糖転移酵素の発現量の変化によっても選択性が制御される事が考えられる。
3. VEGFRは、Tip細胞で強く発現することが報告されている。一方、VEGFR2/3は、Notchシグナルにより発現が低下する。その結果、Notchシグナルにより制御を受けるTip細胞に追随する細胞では一様に発現が低いと考えられる。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	澤口 翔伍
試験担当者	主査		門田健治 	近藤豊 
	指導教授		岡島徹也 	木山博資 

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 血管の分岐数を制御する因子について
2. Notch、DLL4、JAG1の発現勾配と方向制御について
3. VEGFRの発現勾配について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、分子細胞化学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。