

氏名	Mehmet Zeynel CILEK
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4252 号
学位授与の日付	平成22年12月31日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 AHR, a novel acute hypoxia-response sequence, drives reporter gene under hypoxia in vitro and in vivo  
(AHR(急性低酸素反応性配列)はインビトロ・インビボいずれにおいても低酸素でレポーター遺伝子を発現誘導する)

論文審査委員 教授 竹居 孝二 教授 保田 立二 准教授 阪口 政清

#### 学位論文内容の要旨

*ADAMTS1* (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs1) is an early immediate gene. We have previously reported *ADAMTS1* was strongly induced by hypoxia. In this study, we investigated whether *ADAMTS1* promoter-driven reporter signal is detectable by acute hypoxia.

We constructed the GFP-expression vector (AHR-GFP) under the control of *ADAMTS1* promoter and compared it with the constitutive GFP-expressing vector under the control of cytomegalovirus promoter (CMV-GFP). We transduced AHR-GFP and examined whether GFP signals can be detected under the acute hypoxia. When the human umbilical vein (HUVEC) was transduced under normoxia, there were few GFP signals, while CMV-GFP showed considerable GFP signals. When HUVEC was stimulated with hypoxia, GFP signals from AHR-GFP gene were induced under hypoxic conditions. Notably, the GFP signals peaked at 3h under hypoxia. In ischemic hind limb model, transduced AHR-GFP showed hypoxic induction of GFP signals. In summary, we demonstrated that AHR-system induced reporter gene expression by acute hypoxia, and its induction is transient. This is the first report showing the unique acute hypoxia-activated gene expression system

#### 論文審査結果の要旨

*ADAMTS1* (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 1)は低酸素状態で即時に発現誘導される遺伝子である。

本研究では、*ADAMTS1* プロモーター作動性 GFP 発現ベクター (AHR-GFP) を用いて、急性低酸素症において GFP シグナルが検出可能かどうかを調べた。AHR-GFP を導入したヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) は、常酸素状態では GFP をほとんど発現しなかったが、低酸素状態にすると GFP 発現が誘導され、3 時間で発現のピークを迎えた。また、in vivo でも AHR-GFP による GFP 発現が低酸素状態により誘導されることを、マウス後肢結紮虚血モデルを用いて示した。

本研究は、低酸素状態をモニターするためのベクターを独自に開発し、その有用性を示した点において価値ある業績である。

よって本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。