

**論 文 審 査 の 要 旨**

筆頭著者（学位申請者）氏名

西谷 友里

主論文の題目  
および  
掲載・審査委員

題 目 The Expression of Transcription Factors in Fetal Lamb Kidney  
(羊胎仔腎における転写因子発現についての検討)

掲載誌 Journal of Developmental Biology 2021; 9: 22

主査 柴垣 有吾  
副査 櫻田 勉  
副査 篠田 和伸

**[論文の要旨・価値]**

背景：後部尿道弁は胎児期に尿路閉塞が起こることで腎・尿路形成異常を起こし、腎では多嚢胞性異形成腎（MCDK）となり、尿量低下から羊水過少・肺低形成による胎児死亡や生児を得ても腎・膀胱機能異常を起こす予後不良疾患である。以前は、MCDK の尿細管嚢胞形成は尿路閉塞による物理的刺激によるものと考えられていたが、当学小児外科より胎児期の尿細管発生・形成異常によるものが疑われ、そのメカニズムは不確定であった。小動物モデルを用いた既存の研究から発生に関与する転写因子の異常がメカニズムとして示唆されていたため、大型動物において腎（尿細管）発生における転写因子動態を本研究で調査した。腎発生の器官形成過程に認める腎臓前駆細胞のうち後腎間葉細胞であるネフロン前駆細胞と間質前駆細胞は腎小胞・C字体・S字体と形を変えながら、それぞれボウマン嚢・糸球体上皮細胞や近位～遠位尿細管上皮細胞、血管周囲・平滑筋細胞へ分化し、同じく腎臓前駆細胞で管腔構造を形成する尿管芽は集合管や尿管に分化することが知られている。

方法：本研究では、人間と腎サイズが同等で、ヒト抗体が利用可能である羊を用い、特に、腎小胞・S/C字体を確認できる胎生110日まで（主に70日）の胎仔腎を摘出した。既存のIn vitro研究で腎発生での関与が報告されているWilms' Tumor 1 (WT1), Hepatocyte Nuclear Factor -1-beta (HNF1β), Paired box 2 (Pax2), Paired box 8 (Pax8)の抗体を用いて、羊胎仔腎組織を免疫組織化学染色し、各転写因子のIn vivoにおける発現と局在同定を試みた。

結果：WT1は腎の糸球体～遠位尿細管の前駆体である腎小胞・S/C字体では発現は認めるが、尿管芽や成熟尿細管上皮細胞では発現が無く、ボウマン嚢上皮や糸球体上皮細胞に発現を認めた。HNF1βはWT1と異なり、尿管芽や腎小胞・S/C字体および尿細管上皮細胞や一部の集合管上皮細胞に発現を認めた。Pax2は尿管芽や腎小胞・S/C字体に認める他は、集合管上皮細胞のみに発現を認め、Pax8は尿管芽や腎小胞・S/C字体に認める他、集合管上皮細胞のみならず、尿細管上皮細胞にも発現を認めた。これらの結果から、WT1が主に糸球体や近位尿細管、HNF1βやPax2/8が尿細管～集合管の形成に重要な因子であることが見出されたが、既存小動物やIn vitro研究で示唆されたことを裏付ける内容であった。本研究の意義：これらの結果は、MCDKなどのメカニズムにおける胎生期腎発生の転写因子異常の目標遺伝子の同定に極めて有用であると考えられる。実際、申請者は羊の尿管閉塞によるMCDKモデルにおいて、Pax2の発現を調査し、発現が抑制されるはずの尿細管上皮細胞に発現が持続することを見出し、この転写因子異常がMCDK発症メカニズムに関与していることを見出している。

[審査概要] 審査は2022年10月26日に申請者、主査、副査2名（篠田和伸、櫻田勉）、陪席者5名にて行われた。15分程度のプレゼンテーションの後、40分を超えるディスカッションがなされた。本研究の背景や、転写因子の選択基準、転写因子のKOやtransgenic modelの表現型等、数多くの質疑がなされたが、申請者は終始真摯かつ丁寧に応答し、その内容も妥当なものであった。また、今後の研究の展望にも言及し、実際、この論文を土台とする派生論文を執筆されており（Nishiya et al. Pediatric Surg Int 2022; 38: 913-8.）、今後の研究の継続性も担保されていると感じられた。

**最 終 試 験 結 果 の 要 旨**

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価] 上記審査の結果から、その研究能力・専門的学識は博士として十分であることが理解された。審査の全体を通して、その態度は丁寧かつ真摯なものであり、医学博士に相応しい人格であると思われた。外国語は関係論文の一部をその場で和訳してもらうことで評価されたが、概ね問題無いと考えられた。以上より、申請者の西谷友里君は学位授与に値すると考えられた。