

氏名	辻 憲 二
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 5032 号
学位授与の日付	平成 26 年 9 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Hypoxia-inducible factor 1 α regulates branching morphogenesis during kidney development (HIF-1 α は腎臓発生段階において尿管芽分岐を制御する)
論文審査委員	教授 大内淑代 教授 公文裕巳 准教授 塚原宏一

学位論文内容の要旨

発生期の腎臓では後腎発生間葉系幹細胞と尿管芽細胞の相互作用によりネフロン形成及び、腎臓構造構築が進む。尿管芽分岐の程度はネフロン数に関連し腎臓発生では重要である。低酸素で誘導される HIF (hypoxia inducible factor) family は遺伝子誘導を介して様々な役割を持つ。胎生期腎臓発生段階では低酸素状態にあり、腎臓発生において HIF が重要な役割を担っている可能性が考えられる。我々は胎生 13 日齢 SD ラットの胎児より腎臓原器を取り出し、低酸素条件 (O₂ 5%) と通常条件 (O₂ 20%) で器官培養を行い比較検討した。低酸素条件では、尿管芽の分岐数は有意に増加し、その効果は HIF-1 α を抑制することで消失した。さらに低酸素条件での培養下では GDNF/RET 及び FGF10 経路の遺伝子群の発現が亢進した。in vitro では低酸素状態は尿管芽細胞の増殖能の抑制及び尿管芽細胞のアポトーシスの抑制を誘導し、さらに後腎間葉に対しては FGF7 発現を誘導した。これらの結果から、低酸素状態は腎臓発生段階において、尿管芽分岐を制御することが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、ラット後期胚腎臓培養系を用いて、Hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF1 α) を介する低酸素環境の尿管芽分岐に対する影響を調べたものである。採取した腎臓原基を酸素濃度 5% または 20% で培養したところ、末端尿管芽数および腎臓長径が 5% 低酸素条件で増大し、20% 酸素条件で減少した。HIF1 α の RNA 干渉あるいは HIF1 α 阻害剤ジゴキシン存在下では、低酸素条件での尿管芽分岐促進効果が見られず、胎児期の HIF1 α を介する低酸素環境がネフロンの数を決めていると考察した。定量 PCR 法等による解析で、低酸素条件によりアポトーシスが抑制され、また GDNF, FGF や Wnt などのシグナル経路を介して、尿管芽分岐が制御されることを解明した。腎臓疾患においてネフロンの数は重要であり、胎児期の低酸素環境に関係するとして本研究はきわめて独自性が高く、臨床腎臓学での応用発展も大いに期待できる。

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。