

氏名	元矢 知志
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第464号
学位授与年月日	平成28年3月25日
審査委員	主査 教授 椎名 浩昭
	副査 教授 竹下 治男
	副査 教授 木下 芳一

論文審査の結果の要旨

外胚葉由来上皮の発生過程において、幹細胞の核が細胞周期と同期し頂底軸に沿って移動する現象は、interkinetic nuclear migration (INM)と呼ばれ幹細胞の重要な増殖・分化調節機構と考えられる。申請者の所属教室では、既に内胚葉由来の上皮管腔組織であるマウス胎仔の中腸上皮にINMの存在を確認し発生学的意義を報告している。本研究では、中胚葉由来の上皮管腔組織である尿管の発生過程におけるINMの存在と意義を証明し、先天性腎尿路奇形のうち一次線毛の機能障害により複数の上皮管腔臓器に異常を生じる病態とINMとの関連についても考察した。対象はC57BL/6Jマウスの母獣とし、embryonic day (E) 11.5では尿管上皮の形態と一次線毛の有無を走査型電子顕微鏡及および γ -tubulin免疫染色により評価した。また、E11.5, E12.5, E13.5でbromodeoxyuridine (BrdU) を腹腔内投与し、頂底軸に沿った胎仔尿管上皮細胞の核移動をBrdU免疫染色により評価し、その局在パターンの変化を多次元尺度構成法により解析した。形態学的特徴として、走査型電子顕微鏡による観察では尿管上皮が偽重層であること、また γ -tubulin免疫染色では頂表面に一致した一次線毛の存在が確認された。加えて、いずれの日齢でも頂底軸に平行なBrdU陽性細胞核の分布に周期性がありINMが存在すること、さらに多次元尺度構成法によるパターン分析から各日齢に特異的な“INMに特徴的な核移動パターン”と細胞周期との間に関連性が認められた。上記より、外胚葉あるいは内胚葉由来の上皮発生過程以外にも、すなわち中胚葉由来組織である尿管上皮においてもINM特有の核移動と一次線毛が存在することが示された。この成果は一次線毛を介したINMの異常が複数の上皮管腔の形成異常を伴う先天性腎尿路奇形を呈する症候群の病態解明の一助となる可能性がある。