

氏名	福永 昇平
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第518号
学位授与年月日	平成31年3月22日
審査委員	主査 教授 椎名 浩昭
	副査 教授 大谷 浩
	副査 教授 松崎 有未

論文審査の結果の要旨

腎臓再生の新たな手法として nephron progenitor cells (NPCs)を置換する方法が検討されている。現時点では、Cre-inducible diphtheria toxin receptor transgenic mouse (iDTR) system を用いて NPCs 特異的 DTR を発現させ、NPCs のみを diphtheria toxin (DT)で除去し、同時に DT が無効の NPCs を移植することで NPCs を置換し、移植細胞由来のネフロン再生を行う方法が器官培養下では確立されている。腎臓再生をさらに進めるためには自然な状態に近い母体内胎仔での NPCs 置換が望ましいが、母体内胎仔の NPCs 除去をするための DT 投与経路・投与量は不明であり、検討が必要であった。申請者らは母体内胎仔の NPCs を除去するため、E13.5 で iDTR system における一般的な投与経路である腹腔内投与(DT 300 ng/母体)を行い、E18.5 で帝王切開し、胎仔腎の解析を行なった。その結果、腹腔内投与では十分な腎容積・糸球体数の減少は得られなかった。これは DT の胎盤通過性が低いことが原因と考えられ、次に DT の羊水内投与を検討した。まず、羊水内投与における DT 投与量の検討を行なった。腎容積・糸球体数は DT 投与量依存的に減少し、DT 25 ng/fetus-body の羊水内投与で最も腎容積・糸球体数の減少が得られた。組織学的にも six2 (NPCs マーカー) や podocin (糸球体成熟マーカー) 陽性細胞はほとんど認めなかった。Real time PCR においても six2 や podocin の減少を認めた。さらに NPCs を除去しても、胎生致死には至っていなかった。これらの結果より iDTR system を用いた NPCs の除去には DT の羊水内投与が最も効果的であり、適切な DT 投与量は 25 ng/fetus-body であることを明らかにした。NPCs 置換による腎臓再生を in vivo で検証するためには、宿主 NPCs の除去が必要であるが、本研究はこれを iDTR system により確立したものである。さらに低糸球体数の疾患モデルへの応用も示唆する重要な研究であり、博士の学位授与に値すると判断した。