

値賀 正彦 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

ウォルフ管に依存したミュラー管の伸長制御機構の検討
(Regulation of Müllerian duct elongation by preformed Wolffian duct)

哺乳動物の卵管、子宮、膈上部はミュラー管から発生し、ミュラー管の発生異常は様々な子宮奇形の原因となる。発生期のミュラー管は、先行して形成されたウォルフ管に沿って伸長するが、その制御機構は未解明である。申請者は、ウォルフ管に依存したミュラー管の伸長機構について、マウスを用いた遺伝学的手法によって検討を行った。ウォルフ管特異的に Cre リコンビナーゼを発現するトランスジェニックマウス (*Hoxb7Cre* マウス) と、Cre 依存的組換えによってジフテリアトキシンを発現する変異マウス (*Rosa26-GFP-DTA* マウス) との交配によってウォルフ管を欠失した胚を作出し、解析を行った。その結果、ミュラー管は残存するウォルフ管の先端部で伸長を停止しており、最終的にウォルフ管に由来する腎臓等の臓器に加えて、雌ではミュラー管に由来する子宮を欠失することが明らかになった。次に、ミュラー管が伸長不全となる理由を解明するために、細胞増殖、細胞死、伸長に必要な転写因子 *Lhx1* およびシグナル因子 *Wnt9b* の発現、カノニカル Wnt 経路について検討を行ったが、いずれも有意な異常は認められなかった。これらの結果から、ミュラー管の発生には先行して形成されるウォルフ管が必須であることが示され、ミュラー管の伸長は未知の機構によって制御されている可能性が示唆された。

審査では、Cre の発現の特異性、ウォルフ管の作用の直接性、伸長機構の細胞生物学的な詳細、ウォルフ管が一部残存する理由、Wnt 経路の関与を排除しきれない可能性、ウォルフ管形成初期の Cre の発現、ミュラー管先端部の評価の妥当性、ヒトの子宮形成異常の発症機序解明に対する貢献、他のモデル動物における知見等について、多岐にわたる質問が出されたが、申請者からは概ね適切な回答と考察がなされた。

本研究は、雌性内性器の原基であるミュラー管の成長に、腎臓等の発生に寄与するウォルフ管の形成が必須であることを証明したものであり、ヒトにおける子宮形成異常と腎尿路形成不全との強い関連性に関して、発生生物学上の実験的根拠をもたらしたという点で学位に値する意義ある研究と判断された。

審査委員長 脳発生学担当教授

嶋 村 健 児