

ハキュー ファヒム カビール氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Nephric duct lineage-specific role of non-muscle myosin II in mouse kidney development

(マウス腎臓発生における非筋肉型ミオシンIIの腎管系譜特異的な役割の検討)

腎臓の発生過程において、尿管芽が腎管より適切に分岐・伸長することは尿の排出路の形成に重要である。これらの形態形成過程に、ERKを介するRetシグナル経路が重要な役割を果たすことはよく知られているが、細胞内骨格系の因子の役割については不明である。申請者は、尿路形成における非筋肉型ミオシンIIの役割を明らかにするため、これをコードする*Myh9*と*Myh10*遺伝子を腎管・尿管芽系譜特異的に欠失する変異マウスを作成し、腎臓の形成過程を詳細に解析した。

Myh9、*Myh10*のそれぞれの変異マウスでは有意な異常は認められなかったが、これらの二重欠失個体では、尿管と膀胱の接続に障害が生じ、水尿管および水腎症の症状を呈した。発生過程の解析から、この症状は胎性中期に尿管芽上皮が基底側に突出し、異所性の尿管芽を形成するために起こると考えられた。一方、腎管・尿管芽上皮のEカドヘリンによる細胞間接着と上皮細胞の頂端収縮が減弱しており、これによって細胞が管腔(すなわち頂端側)に排出され、著しい細胞死を起こす現象も観察された。水尿管・水腎症の症状はRetシグナルの異常でも引き起こされることが報告されているため、ミオシンIIとRetシグナルとの関係について遺伝学的に検討した。その結果、ミオシンII欠失下ではRetシグナル非依存的にERKの活性化が起こっていることが明らかとなり、また、ERKの活性を阻害すると表現型が緩和されたことから、このプロセスにおけるRetシグナル以外の経路の存在が示された。これらの結果から、非筋肉型ミオシンIIは尿管・腎管の上皮としての形質の維持に必須であると結論した。

審査では、1)ミオシンIIの細胞内局在、2)ERK活性化の機序、3)細胞レベルでのミオシンII欠失の影響、4)臨床上的意義、5)ヒトとマウスの違い、6)尿管と膀胱の接続過程の詳細、7)接着帯に対する影響、および基底側への突出の詳細、8)変異個体における表現型の低浸透度、8)成体での症状、9)生殖器形成への影響、関連、10)研究の動機付け、および従来の細胞生物学的知見に対する意義、等について多数の質問があり、申請者から概ね適切な回答と考察がなされた。

本研究は、腎臓発生における非筋肉型ミオシンIIの役割について、腎管・尿管上皮特異的ノックアウトマウスを用いて個体レベルで初めて明らかにしたものである。従来、主に培養細胞で研究されてきたミオシンIIの生体内での役割を明確に示し、尿管形成においてRetシグナル以外のERKを活性化する経路の存在を示したという点で意義ある研究であり、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 脳発生学担当教授

嶋 打 健 児