

論文審査の結果の要旨

論文提出者氏名

久野 順一

本研究では、ツメガエルの前腎発生に関わる遺伝子を得ることを目的として、微小重力環境を模擬すると考えられている3次元クリノスタットでの培養(クリノローテーション)を行ったA6細胞において、発現量の変化する遺伝子の探索を試みている。実験材料として用いたA6細胞は、ツメガエルの腎臓に由来する上皮性の培養細胞であり、コンフルエントに達すると自発的にドーム構造を形成する。このドーム形成は腎臓の管腔構造の形成を模倣するものであると考えられ、クリノローテーションによって阻害されることが報告されていた。

第1章では、クリノローテーション時のA6細胞の形態と遺伝子発現の変化について報告している。クリノローテーション時のA6細胞では、接着帯が貧弱であり、上皮性細胞の特徴である表層アクチン・バンドが部分的にしか形成されず、細胞内極性の形成が不完全であることを示した。また、クリノローテーション時のA6細胞において発現量が増加する遺伝子として *Xenopus laevis* N-myc downstream-regulated gene 1 (xNDRG1)を同定し、この発現量の増加と形態変化が観察される時期が一致することを示した。xNDRG1の発現量の増加は、遠心機を用いた7xg, 3xgの加重力条件では起こらず、クリノローテーションに依存していることを示した。そして、クリノローテーション時のA6細胞では、形態、遺伝子発現の変化を伴う分化状態の遷移が起こることを明らかにした。

第2章では、xNDRG1の発生過程における発現パターンと機能の解析を行っている。ツメガエルの発生過程におけるxNDRG1の発現は前腎、目、鰓弓、尾芽において認められ、前腎では尾芽胚期から強く発現し、前腎が機能し始めるStage37/38以降になると発現量が低下することを示した。また、mRNAの微量注入によるxNDRG1の過剰発現によって前腎と体節の形態に異常が観察されること、モルフォリーノ・オリゴマーの微量注入によるxNDRG1の翻訳阻害によって前腎発生が阻害されることを示した。このことから、xNDRG1が前腎の分化、形態形成期に強く発現する前腎発生に必須な遺伝子であることが明らかになった。これはNDRG1の発生過程における機能的役割についての初めての報告である。

以上の様に、本研究は、クリノローテーション時のA6細胞で発現量が増加するxNDRG1が前腎発生に必須であることを示し、A6細胞のクリノローテーションが、前腎発生に関わる遺伝子を探索するための新しい実験系として用いられることを明らかにした。

したがって、本審査委員会は博士(学術)の学位を授与するにふさわしいものと認定する。