

審査の結果の要旨

氏名 武藤 智

本研究は ADPKD の原因遺伝子である *PKD1* の遺伝子産物である polycystin-1 の発生における役割を明らかにするために、*Pkd1* 遺伝子欠損マウス (*Pkd1*(del2-6)) を用いた解析を行い下記の結果を得ている。

1. *Pkd1*(del2-6)は全身の浮腫、出血、顎形成異常、羊水過多を認め胎生 14.5 日から胎生致死であった。野生型およびヘテロ欠損型では胎生致死を認めなかった。
2. *Pkd1*(del2-6)では心奇形（総動脈管発生異常）を認めた。
  - a) 心臓神経堤細胞の移動の異常を示唆する両大血管右室起始症、心室中隔欠損症を認めた。
  - b) 胎生 12.5 日胎仔心臓における  $\beta$ -catenin と c-MYC の蛋白レベルが有意に低下していた。
  - c) extracellular signal - regulated kinase (ERK) / mitogen-activated protein kinase (MAPK) gel shift assay において、胎児線維芽細胞での endothelin-1 および高浸透圧刺激に対する応答としての ERK リン酸化が低下していた。
3. *Pkd1*(del2-6)では胎生 15.5 日以降に腎嚢胞形成を認めた。
  - a) *Pkd1*(del2-6)では胎生 16.5 日以降全例に腎嚢胞形成を認めた
  - b) 胎生 16.5 日胎仔腎臓における E-cadherin、PECAM-1 と  $\beta$ -catenin の蛋白レベルが低下していた。
  - c) 尿細管上皮細胞での E-cadherin、PECAM-1 と  $\beta$ -catenin の局在の異常が認められた。
  - d) 胎生 16.5 日胎仔腎臓および胎児線維芽細胞でのチロシンキナーゼ型受容体

docking molecule である Gab1 のリン酸化が恒常的に亢進していた。

以上、本論文は *Pkd1* 遺伝子欠損マウスにおいて、(1) Wnt pathway、(2) MAPK、(3) チロシンキナーゼの情報伝達系の異常が胎仔の心臓および腎臓において認められたことから、polycystin-1 が心臓および腎臓の発生にこれらの分子を介して関与していることを明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった *in vivo* での polycystin-1 の機能の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。