

審査の結果の要旨

名前 原田美貴

本研究は、腎臓病の病態解析や治療方法の確立に欠かせない、腎臓の発生や再生のメカニズムの解析のための有効な手段の作成を行ったものであり、以下の結果を得た。

1. 腎臓の発生や組織修復・再生のメカニズムは未だに不明な点が多い。解析の手法として **Cre-LoxP** システムを利用した組織特異的なコンディショナルノックアウトシステムは有効であるが、腎臓、なかでも後腎間葉に特異的なコンディショナルノックアウトシステムは存在しなかった。本研究では、後腎間葉に比較的特異的に発現する遺伝子 **Sall1** を利用し、相同組換え法を利用して 2 種類の **Sall1-Cre** ノックインマウスを作成し、コンディショナルノックアウトシステムの作成を試みた。
2. これらのマウスでは、内因性の **Sall1** に類似した **Cre** 蛋白の発現を確認した。更に **Cre-LoxP** システムを用いて、**Sall1** および **Stat3** のコンディショナルノックアウトを行ったところ、十分な **Cre** の発現を認めた。しかし、時間的空間的特異性が乏しかったため、更に薬物誘導により **Cre** を発現する **Sall-CreERT2** マウスを作成し、解析を行った。
3. 薬物投与方法などにさらに検討すべき点が残されているが、目的どおり後腎に比較的特異的な **Cre** の発現の誘導が示された。作成したマウスを利用して、後腎に発現する遺伝子をコンディショナルにノックアウトすることにより、今までには解明できなかった、遺伝子の機能の解析に有効な手段となると考えられる。

以上、本研究は、これまで、その発生や再生に関わる遺伝子の機能を解明する実験系が乏しかった腎臓研究の分野において、画期的かつ世界標準的な実験系となりうる手法を作成した研究である。今後、本研究で作成した遺伝子改変マウスを利用することによって、腎臓病における種々の遺伝子の機能や意義が解明される可能性がある。この点で、生物学的にも臨床医学的にも重要な貢献をしたと考えられ、学位の授与に相当すると考えられる。