

シャーミン シャツィア 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Structure and gene expression of glomerular podocytes generated from human iPS cells
(ヒト iPS 細胞由来糸球体ポドサイトの構造と遺伝子発現)

腎臓は人間の臓器の中で体内代謝産物の濾過機能をもつ最大の臓器である。特に、糸球体の中の podocyte (ポドサイト、タコ足細胞) は、ヒトの腎臓において濾過機能を司る細胞として重要である。ポドサイトの足突起は互いに狭い隙間 (Slit、スリット) を隔ててかみ合っており、この部分を構成するのが、slit diaphragms (スリット隔膜) である。原尿はこの部分を通過してボーマン嚢に出てくる。ポドサイトはこのスリット隔膜を構成する Nephlin (ネフリン)、podocin、Neph1 といった蛋白質を発現する。これらの遺伝子異常が蛋白尿をきたすことから、スリット隔膜は血中蛋白の濾過を制御する重要な部分である。このように腎臓の機能にも、また疾患発症においても重要なポドサイトの発生については、マウス、ラットといった実験動物を使った研究で調べられてはいるものの、ヒトの発生では解析システムがなかったことから、ほとんどが未知のままとなってきた。シャーミン氏の所属する研究分野ではヒト iPS 細胞から腎糸球体を誘導することに成功しており、氏は、さらにこの実験系を進展させ、糸球体の中のポドサイトを中心に研究した。まず、ヒト iPS 細胞のポドサイトマーカーであるネフリン遺伝子座に TALEN システムを用いて GFP マーカーを導入した。これによってポドサイトを誘導培養の中で可視化することができる。誘導したポドサイトは、Apical-basal polarity をもち、それぞれの細胞間で未熟なスリット隔膜構造を作りだしていた。誘導したポドサイトの遺伝子発現を網羅的な解析手法にて調べたところ、マウスのポドサイトとの間で、ポドサイト特異的に発現すると考えられる多くの分子を共に発現していることが明らかとなった。以上の結果は、ヒト iPS 細胞由来ポドサイトが生体のそれに近いことを示唆する。さらに氏は、マウス腎被膜下への移植によって、誘導した糸球体にマウス血管内皮が進入し、ポドサイトの突起やスリット隔膜がさらに成熟することを見出した。これらの研究成果は、ヒト腎臓の発生過程を解析できるシステムを開発しただけにとどまらず、ポドサイトが重要な標的細胞であるネフローゼ症候群などの疾患解析にも極めて有用なシステムであり、医学的な貢献は極めて高い。審査では、1) ポドサイトの腎臓における機能について、2) ネフリン蛋白質の機能について、3) 誘導したポドサイトの作りだすスリット隔膜の形態について、4) 試験管内での糸球体発生過程について、5) スリット隔膜の電顕像について、6) ポドサイトの遺伝子発現について、7) 誘導したポドサイトの培養方法と機能解析について、8) 移植した糸球体での血管内皮細胞について、等多くの質問がなされ、申請者からは、概ね適切な説明がなされた。本研究によってヒトでの腎臓発生と腎疾患解析・治療方法開発が加速化されることは必須であり、研究成果は重要な知見となる。以上より、学位に値すると判断された。

審査委員長 幹細胞誘導学担当教授

江良 撰実