

松丸 大輔 論文審査の要旨

論文題目 胎児後部領域の協調した発生の遺伝学的研究 ～前腹壁部、骨盤の正常発生と発生異常へのヘッジホッグシグナル経路の関与～

審査内容

臍帯ヘルニアなどの前腹壁部の先天性疾患要因の解明は重要課題である。しかしながら、これまでその発症メカニズムについて、前腹壁部の正常発生への理解は十分ではなかった。本論文は、四肢や泌尿生殖系器官の発生に重要な役割を果たす“ヘッジホッグ”(Hedgehog; Hh) シグナル経路に注目し、同シグナル経路と前腹壁部の発生や臍帯ヘルニア発症との関連をマウス遺伝学的手法を用いて解析したものである。

Hh シグナル関連遺伝子である *Sonic hedgehog* (*Shh*)、*GLI-Kruppel family member 3* (*Gli3*)、*Aristaless-like homeobox 4* (*Alx4*) の遺伝子改変マウスの表現型解析を行った。その結果、*Alx4* 遺伝子変異が *Gli3* 遺伝子改変マウスの遺伝学的背景に付加的に導入されることで、段階的に臍帯ヘルニアと恥骨結合離解の表現型が重篤化することが示された。そして、*Gli3;Alx4* 二重遺伝子改変マウスに *Shh* 遺伝子変異が付加的に導入されると、臍帯ヘルニアが回復し、恥骨結合が形成されることを発見した。さらに、薬剤誘導型 Hh シグナル機能獲得型変異マウスを解析した結果、臍帯ヘルニアは Hh シグナルの導入時期、導入量に依存して発症することを明らかにした。また、これらの臍帯ヘルニアの発症原因は、腹壁部筋肉成分の形成異常、過剰な細胞死に関連した腹部の臍輪の拡張にある可能性が示唆された。これらにより、胎児期に異所的に導入された Hh シグナルが臍帯ヘルニアと骨盤部、恥骨結合離解の原因の一つである可能性が示唆された。

本論文は、胎児器官形成における協調的発生というこれまで未解明領域に解析を加えたものであり、器官形成プログラムを遺伝学的なアプローチを用いて解析した論文である。本論文によって、Hh シグナルの異常が多指、臍帯ヘルニア、恥骨結合、骨盤形成等の発生異常の遺伝的要因の一つとなりうることを示した。本研究の知見は、臍帯ヘルニアと関連する症候群の発症メカニズムの解明に糸口を与えうるものと考えられ、博士の学位論文として十分値するものと判定した。

審査委員 病態遺伝子解析学分野 教授 山田 源



審査委員 遺伝子機能応用学分野 教授 甲斐 広文



審査委員 薬学生化学分野 教授 杉本 幸彦

