

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

中里見 征央 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Enhancement of HGF-induced tubulogenesis by endothelial cell-derived GDNF.
(HGFが誘導する近位尿細管上皮細胞の管腔構造形成は血管内皮細胞由来のGDNFにより促進する)
PLoS One. 14(3) : e0212991, 2019
Masao Nakasatomi, Shunsuke Takahashi, Toru Sakairi, Hidekazu Ikeuchi,
Yoriaki Kaneko, Keiju Hiromura, Yoshihisa Nojima, Akito Maeshima

論文の要旨及び判定理由

腎疾患治療の進歩のため、腎尿細管再生の機序の解明は急務である。尿細管の再生は間質細胞や骨髄由来細胞など様々な細胞との相互作用により調整されていると考えられている。肝臓などの臓器において血管内皮細胞が周囲の細胞の成長や分化を調整する因子を分泌していることが報告されており、腎尿細管も解剖学的に血管内皮細胞と隣接していることから、血管内皮細胞由来の因子が尿細管の発生・再生を調整している可能性が示唆されるが、これらの細胞の相互作用の詳細は不明である。本論文では、血管内皮細胞由来因子が尿細管の管腔構造形成を調整する可能性に関して、ヒトの尿細管発生を部分的に再現したin vitroでの3次元ゲル培養モデルにより検証した。ヒト近位尿細管上皮細胞 (renal proximal tubule epithelial cells : RPTEC) を hepatocyte growth factor (HGF) の存在下で3次元培養すると管腔構造が形成された。HGFにより誘導されるRPTECの管腔構造形成はヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cells : HUVEC) と共培養することで著明に促進した。また、HUVEC培養上清を用いてRPTECを培養しても、同様の促進効果が確認された。これらの結果から、HUVEC由来の増殖因子がHGFによる管腔形成を更に促進すると考えられた。HUVEC由来の管腔形成増強因子を同定するためにリン酸化受容体型チロシンキナーゼ抗体アレイを行なった結果、HUVEC培養上清で培養したRPTECの管腔構造ではRetのリン酸化の亢進を認めた。Retはglial cell derived factor (GDNF) の受容体であり、RPTECでのRetおよび共受容体であるGDNF family receptor alpha1 (GFR α 1) の発現を認めた。また、HUVECでのGDNF産生も認め、GDNFの投与によりHGFが誘導するRPTECの管腔形成は促進することが明らかになった。本論文は、尿細管再生における尿細管上皮細胞と血管内皮細胞の相互作用及びそれに関連する因子を報告したものであり、尿細管再生の機序を解明する手がかりを提供する意義のある研究と認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

令和元年5月31日

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 泌尿器科学分野担任	鈴木 和浩	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 循環器内科学分野担任	倉林 正彦	印
副査	群馬大学准教授（医学系研究科） 血液内科学分野担任	半田 寛	印

参考論文

1. Novel approach for the detection of tubular cell migration into the interstitium during renal fibrosis in rats. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 8: 12. 2015

（様式6， 2頁目）

最終試験の結果の要旨

腎尿細管再生における血管内皮細胞の意義についておよび尿細管再生の分子メカニズムについて

試問し満足すべき解答を得た。

（令和元年5月31日）

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科）

腎臓・リウマチ内科学分野担任

廣村 桂樹 印

群馬大学教授（医学系研究科）

泌尿器科学分野担任

鈴木 和浩 印

試験科目

主専攻分野 腎臓・リウマチ内科学 A

副専攻分野 泌尿器科学 A