

## 阪口 雅司 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

腎臓発生に必須であるキネシン *Kif26b* の分子機構の解析

(Molecular mechanisms of *Kif26b* that is essential for kidney development)

腎臓は後腎間葉と尿管芽との相互作用によって形成される。Zn フィンガータンパク *Sal11* は腎臓形成に不可欠な転写因子である。マイクロアレイ解析によってその直接の下流因子としてキネシンファミリーに属する *Kif26b* (Kinesin family member 26b) が同定され、その欠失マウスでは *Sal11* 欠失マウスと同様の表現型を示す。本研究では、*Kif26b* による後腎間葉細胞の制御とその分子機構の解明を目的とし、種々の実験・解析を行った。

まず、HEK293 細胞を用い、テトラサイクリンによって *Kif26b* を発現誘導する実験系を確立した。この実験系を用いて、*Kif26b* 発現によって細胞接着の亢進がおこることを見いだした。さらに、この細胞接着は N-カドヘリンを介したものであり、*Kif26b* によって N-カドヘリンの膜上分布が増大すること、また細胞基質間接着が低下することを明らかにした。次に、この現象の分子機構を解明するために *Kif26b* に結合する因子の探索を行い、複数の結合因子を同定した。このうち、NMHCIIb (non-muscle myosin heavy chain IIb) によって *Kif26b* による N-カドヘリン依存的な細胞接着亢進が仲介されることを示した。また、*Kif26b* ノックアウトマウスの解析を行い、後腎間葉細胞の凝集異常、および N-カドヘリンの分布異常、インテグリン  $\alpha 8$  の発現低下を確認した。これらの結果から、*Kif26b* は NMHCIIb を介して、後腎間葉細胞の N-カドヘリン依存的な細胞接着を制御していると結論した。

公開審査では、HEK293 細胞を用いた実験系の妥当性、*Kif26b* による GDNF 発現制御機構の推論、*Kif26b* による N-カドヘリン制御の詳細、細胞基質間接着の測定法、*Kif26b* の発現制御機構、他のカドヘリンの関与、生体内における細胞基質間接着低下の意味、*Kif26b* 結合因子の選定基準、腎臓発生における *Sal11*、*Kif26b*、GDNF の位置づけ、*Kif26* ファミリーの特殊性、*Kif26b* による接着亢進にはたす NMHCII の位置づけなどについて質疑が行われ、申請者からは概ね適切な解答が得られた。

本研究は、腎臓発生における *Kif26b* の機能として、後腎間葉細胞の接着性を調節することを明らかにしたものであり、腎臓発生の分子機構の一端を明らかにしたという点で、学位論文としてふさわしい意義ある研究と評価された。

審査委員長 脳発生学担当教授

嶋村 健児

## 審査結果

学位申請者名：阪口 雅司

専攻分野：代謝内科学

学位論文題名：

腎臓発生に必須であるキネシン *Kif26b* の分子機構の解析

(Molecular mechanisms of *Kif26b* that is essential for kidney development)

指導： 荒木 栄一 教授  
西中村 隆一 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成23年2月8日

審査委員長 脳発生学担当教授

嶋村健児

審査委員 細胞情報薬理学担当教授

中西宏之

審査委員 腎臓内科学担当教授

富田公夫

審査委員 生殖発生学担当教授

山田源