

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 湊口 俊

論 文 題 目

A novel renal perivascular mesenchymal cell subset gives rise to fibroblasts distinct from classic myofibroblasts

(従来の Myofibroblasts とは異なる線維芽細胞に分化する腎血管周囲間葉系細胞の新しいサブグループの同定)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 岡島 徹也

名古屋大学教授

委員 菅波 孝祥

名古屋大学教授

委員 室原 豊明

名古屋大学教授

指導教授 丸山 彰一

論文審査の結果の要旨

本研究では、腎臓血管周囲間葉系細胞の新たなサブグループとして Meflin 陽性細胞を同定している。正常組織の組織学的検討で、Meflin 陽性細胞が動脈血管周囲および糸球体周囲といった特徴的な局在をとることを同定している。また、腎障害時にはこの細胞が血管を離脱・増殖し、Meflin の発現が組織線維化に関連することをマウスおよびヒトのデータを用いて示した。細胞実験では腎線維芽細胞において Meflin 分子が抗線維化作用を有することを示しており、本研究により Meflin 陽性細胞が腎線維化を調整する重要な細胞集団である可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究では Meflin 陽性細胞の同定に Meflin-CreERT2;Rosa26-LSL-tdTomato マウスを用いたが、予備実験では Recombination 効率は 50%程度とすべての Meflin 陽性細胞を評価できているわけではない。しかし野生型マウス腎の組織学的検討 (In situ hybridization) でも Meflin (*Islr*) シグナルは糸球体血管極および血管周囲細胞の一部にのみ発現していることを確認しており、Meflin 陽性細胞は血管周囲細胞の非常に小さな分画を形成する細胞集団であると考えられる。

2. レニン陽性細胞は糸球体血管極に分布することが知られており、血圧低下などの状態では血管平滑筋細胞を含む血管周囲細胞などが新たにレニンを産生することも報告されている。本研究でも Meflin 陽性細胞の一部がレニン産生することを示している。また、減塩餌とカプトプリルでレニン分布を誘導したマウスモデルでは Meflin 陽性細胞が新たにレニンを産生することを示し、この細胞が血管周囲細胞の中でも重要な分画であることを示唆している。

3. 本研究では、Meflin 陽性細胞は腎障害時にコラーゲン産生を担う細胞である一方で、Meflin 分子は抗線維化作用を有することが示されている。これは、障害部位に Meflin 陽性細胞が集まり、組織修復に関与している可能性を示唆している。既報では、コラーゲン産生ができないマウス (Collagen I KO マウス) では腎障害後の腎機能が悪化しており、組織修復には適切な線維化形成が重要な過程であることが示されている。本研究では直接的な因果関係は示せていないが、Meflin 陽性細胞において Meflin 分子がコラーゲン産生を調節し組織修復過程に寄与しているのではないかと想定される。

本研究は、腎血管周囲間葉系細胞および腎線維化の解明に、重要な知見を提供した。

以上の理由より、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	湊口 俊
試験担当者	主査 岡島 徹也		副査 ₁ 菅波 孝祥	
	副査 ₂ 室原 豊明		指導教授 丸山 彰一	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 血管周囲細胞におけるMeflin陽性細胞の分布について2. Meflin陽性細胞とレニン産生細胞の関係性について3. Meflin陽性細胞・Meflin分子とコラーゲン産生の関係について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腎臓内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				