



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study of genetic background-dependent diversity of renal failure caused by the tensin2 gene deficiency in the mouse [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	佐々木, 隼人
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第11738号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59315
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Hayato_Sasaki_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：佐々木 隼人

審査委員	主査	教授	安居院高志
	副査	教授	昆 泰寛
	副査	准教授	森松正美
	副査	准教授	市居 修

学位論文題名

Study of genetic background-dependent diversity of renal failure caused by
the tensin2 gene deficiency in the mouse

（マウスのテンシン2遺伝子欠損に起因する腎障害における遺伝学的背景の影響に
関する研究）

ICGN マウスは腎症を自然発症するモデルマウスとして国内で発見樹立された疾患モデル動物である。その原因遺伝子は *Tensin2* の *nph* 変異 (*Tns2^{nph}*) であることが分かっている。ところがこの *Tns2^{nph}* 変異を C57BL/6 (B6) マウスに導入した場合腎症を発症しないことが示されていた。申請者は博士論文研究においてこの原因を明らかにすることを試みた。

申請者はまず ICGN マウスと B6 マウスから *Tns2^{nph}* 変異をホモに持つ 246 匹のバッククロスマウス、 F_1 (B6 x ICGN) x ICGN を作出し、腎障害の程度を量的形質とし quantitative trait locus (QTL) 解析を行い、第 2 染色体に抵抗性を有する複数の QTL を検出した。申請者は次に B6 マウス由来の第 2 染色体が確かに抵抗性をもたらすことを証明するために、B6 由来の第 2 染色体を ICGN マウスに導入したコンソミックマウス (ICGN. B6-Chr2^{B6}) を作製した。このコンソミックマウスにおいては、確かに尿細管傷害が著しく軽減し、タンパク尿は半減、ポドサイトの変性は軽度であった。この結果から B6 マウス第 2 染色体上に確かに *Tns2^{nph}* 変異に起因する腎障害を軽減する修飾遺伝子が存在することが証明された。しかし、タンパク尿は依然重度であることから、第 2 染色体は主に尿細管の抗線維化に寄与しているものであり、*Tns2^{nph}* 変異マウスの表現型を決める因子は他の染色体領域にも存在することが示唆された。

そこで申請者は *Tns2^{nph}* 変異が導入されても腎傷害発症に抵抗性を示す 2 系統 (B6

及び 129T) と感受性を示す 3 系統 (ICGN、DBA/2、及び FVB) の糸球体に発現する遺伝子の発現量をマイクロアレイ法により解析したが、抵抗性と感受性を説明できる遺伝子は見いだせなかった。次に抵抗性系統と感受性系統の間で共通に存在するアミノ酸置換のうち、タンパク質の構造に重度なダメージを与えるアミノ酸置換をタンパク質構造傷害予測ツールソフトにより解析し、kinesin family member 26A (Kif26a) の T690I 置換を見いだした。Kif26a は微小管を束ねる役割があり、690 番目のアミノ酸は微小管結合サイトに位置している。ポドサイト足突起の細胞骨格の特徴から、Kif26a のアミノ酸置換が *Tns2^{nph}* 変異マウスのポドサイト足突起の構造を脆弱にしていることが示唆された。

以上の結果は人や動物の腎症発症のメカニズム、個体差などを説明する基礎的データとなり、医学、獣医学領域における腎症発症の理解を深めるものである。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者佐々木隼人氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学研究科規程第 6 条の規定による本研究科の行う学位論文の審査等に合格と認めた。