

## 論文審査の結果の要旨

氏名：清水 翔 一

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：胎児期低栄養による成人期腎障害および高血圧発症機序の解明

審査委員：（主査） 教授 三木 敏 生

（副査） 教授 川名 敬 教授 早川 智

教授 根東 義 明

本研究は、胎児期の低栄養ストレスが腎幹細胞にエピジェネティックな変化をきたすと仮定し、胎児期低栄養の腎前駆細胞（LRC, EPC）と腎間葉系幹細胞への影響を検討したものである。

申請者は、まず臨床的知見としての低出生体重児と妊娠期低栄養の関係性に着目し、低栄養母胎からの産仔ラットが高血圧となるモデルを作成した。このモデルを用いて、成獣期にLRC異常による腎臓修復不全から腎障害が、またEPC異常から血管障害が生じることを示した。さらに、この病態がタウリンの補填によって予防されることを示した。

また、胎児期低栄養ストレスが腎由来間葉系幹細胞の分化に影響を与え、レニン・アンギオテンシン系の亢進に繋がることを示し、胎児期低栄養モデル産仔ラットが高血圧をきたすメカニズムを明らかにした。

さらに申請者は、RNA-seqを用いて腎間葉系幹細胞の網羅的遺伝子発現を解析し、ATAC-seqを用いてオープンクロマチン領域の網羅的解析を行った。これらの解析結果から*F2rl1*, *Chac1*, *Tspan6*などの遺伝子を同定し、これらが胎児期低栄養ストレスに関与している可能性を見出した。

本研究は、*in vitro*, *in vivo*の様々な実験手法を駆使した新規性の高いものである。临床上の課題を解決するために、新たな動物モデルを作出し、病態メカニズムを明らかにするなど社会的意義も高い。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 3年 2月 17日