

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	ゼブラフィッシュの骨の再生と維持における体節由来の前駆細胞による骨芽細胞の供給
Title(English)	
著者(和文)	安藤和則
Author(English)	Kazunori Ando
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10693号, 授与年月日:2017年12月31日, 学位の種別:課程博士, 審査員:川上 厚志,徳永 万喜洋,山口 雄輝,立花 和則,田中 幹子,糸 昭苑, 鈴木 崇之
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10693号, Conferred date:2017/12/31, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名	安藤 和則	
		氏名	職名		氏名	職名
論文審査 審査員	主査	川上 厚志	准教授	審査員	田中 幹子	准教授
	審査員	徳永 万喜洋	教授		糸 昭苑	教授
		山口 雄輝	教授		鈴木 崇之	准教授
		立花 和則	准教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「ゼブラフィッシュの骨の再生と維持における体節由来の前駆細胞による骨芽細胞の供給」と題し、6章から構成されている。

第1章「緒言」では、本論文の背景である、生物の再生能力について述べている。哺乳類の再生能力が限定的であることを述べ、比較して再生能力の高い生物種における驚異的な再生力に言及している。次に、再生現象を組織や機構、生物種による違いに基づいて分類し、本論文が付加再生の解析、特に再生組織を作る前駆細胞の由来や系譜を通じて、普遍的な再生原理の解明を目指したことを述べている。再生細胞の起源について、イモリやアホロートルで行われた研究に触れ、細胞の脱分化が重要なメカニズムの一つであることを述べている。次に、ゼブラフィッシュでの再生研究の背景について解説し、特に骨を再生する過程についての最近の知見を述べ、脱分化の重要性がこれまでに示唆されていること、しかし一方で新規の骨芽細胞分化メカニズムも存在が示唆されていること等を述べている。

第2章「ゼブラフィッシュの骨の再生と維持における体節由来の前駆細胞による骨芽細胞の供給」では、*mmp9* 遺伝子をマーカーとした骨芽前駆細胞の同定と解析についての実験結果を記載している。再生時に誘導される遺伝子として同定されていた *mmp9* に関する知見と詳細な発現について述べ、EGFP トランスジェニックの作製による *mmp9* 発現のライブイメージングについて記載している。これによる解析から、石灰化組織との密接な関係、再生組織での骨芽細胞での EGFP 発現を示している。

次に、Cre 発現トランスジェニックを作製し、Cre-*loxP* 組換えを用いた細胞系譜追跡により、*mmp9* 陽性細胞がひれのジョイントから移動して再生組織の骨芽細胞へと分化すること、すなわちこれらは骨芽前駆細胞 (OPC) であることを示し、さらに、OPC は自己複製を行う組織幹細胞であることを解明している。

さらに、3つ目のトランスジェニックを作製し、OPC 細胞の除去実験を行っている。OPC 除去により、骨の再生が低下することを示している。

これらに続き、OPC 細胞の由来についての解析を次に述べている。細胞除去を行った後に OPC 自身も再生すること、この再生は付近の間充細胞に由来することを、トランスジェニックによる細胞イメージングと細胞移植、細胞除去を組み合わせたエレガントな実験から明らかにしている。さらに、発生上の OPC の起源、成長期における細胞系譜について解明することに成功している。すなわち、体節移植実験から、OPC は発生期の体節に由来することを示し、細胞追跡実験から、成長期における OPC の産生は、OPC 自身の複製ではなく、*mmp9* 陰性の前駆細胞によって供給されることを示している。これらの研究結果により、これまで不明であった生体の骨芽細胞の由来が初めて明らかになり、発生期の体節に由来する、おそらく間充細胞が、成長期には OPC を産生するとともに、OPC は休眠状態で体中の骨形成組織のニッチに備蓄されることを示している。

最後に、非再生組織における OPC の系譜解析も行い、非再生時においても、OPC はゆっくりと骨芽細胞を供給することを示している。

第3章「結言」では、以上の結果をまとめ、今後の展望が記載されている。

第4章、第5章、第6章では、それぞれ、「実験手法」、「参考文献」、「謝辞」が述べられている。

以上を要するに、本論文は、これまで哺乳類の研究で存在が示唆されてきた骨芽前駆細胞の生体内の存在を初めて明らかにし、その再生や組織恒常性における機能を示したばかりでなく、個体の生涯にわたる骨芽細胞系譜に関する重要な知見を与え、理学的貢献するところが大きい。よって、本論文は博士 (理学) の学位論文として十分な価値があるものと認められる。