

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	組織の付加再生における傷上皮の細胞系譜と機能に関する研究
Title(English)	
著者(和文)	柴田恵里
Author(English)	Eri Shibata
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10744号, 授与年月日:2018年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:川上 厚志,桑 昭苑,立花 和則,田中 幹子,山口 雄輝
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10744号, Conferred date:2018/3/26, 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

(博士課程)

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	柴田 恵里	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	川上 厚志	准教授	田中 幹子	准教授
	審査員	糸 昭苑	教授		
		山口 雄輝	教授		
立花 和則		准教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「組織の付加再生における傷上皮の細胞系譜と機能に関する研究」と題し、五章で構成されている。

第一章「緒論」では、本論文の背景である生物の再生能力や、本研究の主題であるゼブラフィッシュのひれ再生について述べている。有尾両生類を用いた四肢再生研究に触れ、付加再生において傷上皮と呼ばれる上皮組織が重要な役割を果たすこと、しかしながら傷上皮の細胞系譜や機能に関しては不明な点が多いことを述べている。さらに、再生研究においてゼブラフィッシュを用いる利点を挙げ、本研究の意義と重要性を説明している。

第二章「傷上皮細胞の系譜解析」では、*fn(fibronectin) 1b* 遺伝子を傷上皮細胞のマーカー遺伝子とし、傷上皮細胞の由来と再生後の運命を解析した実験結果を記載している。まず、*fn1b* が再生組織の表皮に広範囲に発現しており、傷上皮細胞の良いマーカーとなることを示した。さらに、EGFP 発現トランスジェニックを作製し、傷上皮細胞のライブイメージングに成功したことについて述べている。また、傷上皮形成過程の詳細な観察から、傷上皮細胞は主に鱗条間の上皮に由来することを示している。次に、2つ目のトランスジェニックを作製し、*Cre-loxP* システムを用いた細胞追跡を行い、傷上皮形成初期に出現する傷上皮細胞は再生中に細胞死により消失すること、後期に出現する後期傷上皮細胞は再生後の表皮に寄与するものがあることを示した。また、後期傷上皮細胞の中でも、細胞の位置によって細胞運命が変わることを明らかにした。

第三章「傷上皮細胞の機能解析」では、先端部分の傷上皮基底層細胞に発現する *fibroblast growth factor (fgf) 20a* 遺伝子に着目し、その再生中の役割について解析した結果を示している。まず、すべての *fgf* リガンドに関して再生中の発現の有無と発現細胞を網羅的に解析し、すべての *fgf* リガンドの中で *fgf20a* が最も早く、傷上皮で発現していることを示した。*fgf20a* 変異体ではひれの再生が起こらないという先行研究を示し、以上を総合して *fgf20* が傷上皮から発現する再生芽誘導シグナルであるという仮説を示した。この仮説を検証するためには、間葉細胞でのみ *Fgf* シグナルを阻害する系の確立が必要である。そこで、再生芽移植を行い、この手法によりモザイクひれの作製が可能であることを示した。このモザイクひれで *Fgf* シグナル阻害を行うと、再生初期に *Fgf* シグナルを受け取れない細胞は再生芽にならないことを示し、つまり傷上皮が発現する *Fgf20a* が間葉細胞に直接受け取られ、再生芽形成を誘導していることを示唆した。さらに、*fgf20a* の強制発現実験を行うと、再生芽マーカー遺伝子の発現が基部側へと大きく広がったことから、*Fgf20a* は再生芽を誘導する機能があることを示した。また、後のステージで *Fgf* シグナルを阻害すると再生芽の細胞増殖が阻害されることを示し、*Fgf* シグナルが再生芽誘導以外にも再生芽細胞の増殖活性化に関与していることを明らかにした。さらに、再生芽に発現する *fgf3* の強制発現により、再生芽外植体で細胞増殖が活性化されたことから、*Fgf3* には細胞増殖を促す働きがあることを示した。

第四章「結論」では、前半の細胞系譜解析と後半の機能解析を併せてまとめ、本研究の意義と、今後の展望が記載されている。

第五章「実験材料と方法」では、本研究で用いた試薬などの情報と、細かな実験手法について述べられている。論文の以降の部分には、「参考文献」、「研究業績」、「謝辞」が記載されている。

以上を要するに、本論文は、ゼブラフィッシュのトランスジェニックを用い、詳細な細胞イメージングを行うとともに、細胞移植、シグナルロックダウン、遺伝子の強制発現を組み合わせた解析を行うことで、傷上皮細胞の細胞系譜と機能を初めて解明し、さらに、傷上皮細胞の一部に発現する *fgf20a* が付加再生において再生芽誘導という重要な役割を果たすことを解明したものであり、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。

注意: 「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。