

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	四肢の多様な形態形成に寄与するプログラム細胞死とそのメカニズムの解析
Title(English)	Developmental Mechanisms for Programmed Cell Death Underlying Diverse Limb Morphology
著者(和文)	小野沙桃実
Author(English)	Satomi Ono
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京科学大学, 報告番号:甲第237号, 授与年月日:2025年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:田中 幹子,加藤 明,川上 厚志,鈴木 崇之,中村 信大
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Institute of Science Tokyo, Report number:甲第237号, Conferred date:2025/3/26, 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

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		小野 沙桃実	
論文審査 審査員		氏 名		職 名		氏 名	職 名
	主査	田中 幹子		教授	審査員	中村 信大	准教授
	審査員	加藤 明		准教授			
		川上 厚志		准教授			
		鈴木 崇之		教授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は「四肢の多様な形態形成に寄与するプログラム細胞死とそのメカニズムの解析」と題し、第一章から第三章より構成されている。

第一章「エゾアカガエルの空気呼吸行動が酸化ストレスを介して肢芽での細胞死を促す可能性の検証」では、エゾアカガエル *Rana pirica* の頻繁な空気呼吸行動が、指間での可塑的な細胞死に関係している可能性が検証されている。組織学的な解析の結果、幼生を水中で過ごすエゾアカガエルでは指間で細胞死が生じており、それらの細胞死の一部が酸化ストレスによって生じることが示されている。さらに、呼吸行動を阻害するすると細胞死が減少することが示されている。これらのことから、エゾアカガエル幼生は頻繁な呼吸行動を行うために、指間組織での酸化ストレスが増加し、細胞死を引き起こしうる可能性が論じられている。

第二章「ニワトリの指間細胞死を制御する Bone Morphogenic Protein (BMP) シグナルと活性酸素種 (Reactive Oxygen Species, ROS) を繋ぐ分子メカニズムの解明」では、ニワトリ胚の肢芽を題材として、指間細胞死を制御する2つの因子、BMPシグナルとROSを繋ぐ分子メカニズムの解明を目指した研究について述べられている。肢芽の指間領域におけるBMPシグナルのレベルを人為的に操作した実験より、指間でのROS産生がBMPシグナルによる制御を受けることが示されている。さらに、トランスクリプトーム解析により、BMPシグナルの下流で、ROS産生酵素 NADPH oxidases 2, 4 (Nox2, Nox4) と抗酸化酵素 Superoxide dismutase 1 (Sod1) の転写が制御されている可能性が示されている。これらのことから、BMPシグナルがROS産生酵素と抗酸化酵素の発現レベルの制御することで、指間でのROS産生と細胞死が制御されているモデルが示されている。

第三章「エミューの退化した翼の形成に二重のアイデンティティを有する筋前駆細胞の細胞死が寄与する可能性の検証」では、エミューの翼の特徴的な骨格パターンの原因の一つであると考えられる筋形成不全に、細胞死が寄与している可能性が検証されている。シングルセルトランスクリプトーム解析と組織学的解析の結果、エミュー胚の翼の原基（前肢芽）の筋前駆細胞集団には、体節由来の筋前駆細胞と側板中胚葉由来の細胞の二重のアイデンティティを持つ細胞群が存在していること、さらに、この細胞群は筋分化する時期に細胞死で除去されることが示されている。これらのことから、筋前駆細胞と側板中胚葉の二重のアイデンティティを有する異質な細胞群は、正常な筋繊維を形成できずに細胞死を起こすことで翼の筋形成不全が起こっていること、胚発生時に筋肉がほとんど形成されないことで、前肢芽を動かさずに骨の伸長に必要なメカニカルストレスが足りなくなることで、退化した翼が形成されるモデルが示されている。

以上を要するに、本論文は、胚発生時におけるプログラム細胞死の四肢の多様な形態への寄与とそのメカニズムを示したものであり、理学的に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、東京科学大学リサーチリポジトリ(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。