

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	ゼブラフィッシュヒレ再生における再生応答エンハンサーと再生応答機構に関する研究
Title(English)	Study of the regeneration-response enhancer and their response mechanism to injuries in zebrafish fin regeneration
著者(和文)	吉田貴史
Author(English)	Takafumi Yoshida
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242号, 授与年月日:2025年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:川上 厚志,田中 幹子,廣田 順二,糸 昭苑,立花 和則
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Institute of Science Tokyo, Report number:甲第242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		吉田 貴史	
論文審査 審査員		氏名	職名		氏名	職名
	主査	川上 厚志	准教授	審査員	立花 和則	准教授
	審査員	田中 幹子	教授			
		廣田 順二	教授			
糸 昭苑		教授				

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「ゼブラフィッシュヒレ再生における再生応答エンハンサーと再生応答機構に関する研究」と題し、四章より構成されている。

第一章「序論」では、本研究の背景として、生物における再生能力と再生様式、ゼブラフィッシュのヒレ再生システム、再生における分子メカニズム解析、トランスジェニックを用いた*in vivo*アッセイ手法、近年の再生応答エンハンサー (RRE) の研究の状況について、現状と問題点を先行研究を挙げながら説明し、本研究の位置付けを明確にした上で、本研究の目的について述べている。

第二章「材料と方法」では、本研究で使用したトランスジェニックゼブラフィッシュ (Tg) や実験装置、試薬、実験手法、および解析方法について詳細に述べている。

第三章「結果」は、8節で構成されており、本研究の結果について大きく3つの研究について述べている。1～3節では「RREの上流シグナル」に関する研究を行い、RREを構成する2つの転写因子結合モチーフTREとE-boxの上流と考えられるJNK-Jun/Fosカスケード、 β カテニン-Tcf/Lefカスケードそれぞれの阻害あるいは活性化が、RRE応答に与える影響について解析を行っている。JNK-Jun/Fosカスケードの阻害、 β カテニン-Tcf/Lefカスケードの阻害のいずれによってもRRE応答ならびにヒレの組織再生は低下すること、逆に、これら2つの上流シグナルの同時の強制的な活性化によってRRE応答を誘導できることを示し、2つのシグナルカスケードの活性化がRRE応答に必要十分であることを明らかにした。RRE活性化が2つのシグナルカスケードによって制御されることで、厳密な再生制御が可能となっていることを解明した。

第二に、4～5節では「RREの普遍性の検証」を行い、RRE応答システムが、異なる組織や他の生物でも保存されていることを検証している。ゼブラフィッシュの鱗や心臓の再生、アフリカツメガエルの肢芽の再生においてもRRE応答が見られることを観察し、この結果から、RREが傷害を検知し活性化するシステムとして組織や種を問わず保存されていることを示した。

第三に、6～8節では「RRE活性化のキューの解析」を行い、様々の傷害へのRRE応答ならびに再生応答遺伝子発現を比較解析することで、RRE活性化のために必要な条件を解析した。鰭条間組織への傷害、上皮の擦過傷はRRE応答を誘導できないが、一方でヒレ内部の穴開け傷害など、再生芽形成を伴うような傷害がRRE応答を誘導できることを示した。特に、穴開け傷害においては、再生芽形成の起こらない穴の先端部側でもRRE応答が見られることを発見し、RRE応答は再生芽の形成や再生そのものとは独立であることを示唆した。さらに、再生芽形成を伴わない傷害手法である低温傷害法を開発し、この傷害モデルを用いて、再生芽マーカーの発現や再生芽形成が誘導されないにも関わらず、RRE応答や幾つかの再生応答遺伝子の発現は誘導されることを示した。これらの結果によって、RRE応答は再生芽形成なしでも起こること、すなわち、再生過程が細胞のプライム化と再生芽形成・細胞増殖という明瞭に異なるステップから成ることを示した。

第四章「考察」は、6節で構成されており、まず β カテニン-Tcf/LefとJNK-Jun/Fosの転写因子カスケードがE-box/TRE RREの上流で機能していることの意義について文献を挙げながら考察している。続けて、E-box/TRE RREの機能は組織や種を超えて保存された普遍的なシステムであることについて議論と考察を行い、さらに、様々の傷害モデルにおけるRREの応答について考察を述べている。また、新たな低温傷害法の確立とRRE応答について議論と考察を行い、組織の分断や再生芽形成はRRE応答には必須ではない等を議論し、最後にまとめと今後の展望について述べている。本論文の最後には、謝辞、参考文献、図35枚が添付されている。

以上を要するに、本論文は、ゼブラフィッシュヒレ再生における再生応答エンハンサーと再生応答機構について一貫して研究したものであり、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。