

学位論文要旨

Mechanistic analysis of position-dependent fin regeneration in zebrafish

(ゼブラフィッシュにおける位置特異的ヒレ再生機構の解析)

氏名 高山 和也

動物の中には再生能が非常に高い動物が存在することが知られている。たとえば、トカゲは脊椎動物の中でも非常に再生能が高い動物として知られている。トカゲは、尾を切断しても元の状態に完全に再生することが可能であり、他の四肢や眼などもまた、損傷を受けても元の状態に戻る。しかし、同じ脊椎動物である、私たち哺乳類の多くは再生能力が制限されており、トカゲと同様に指を完全に切断しても、完全に再生することはない。また、これら再生能の高い動物は失われた領域のみを正確に戻すことができることが知られており、過剰な領域あるいは不足することなく元の状態に戻すことができる。私たちヒトをはじめとした、再生を行うことのできない動物とどのような違いがあるのだろうか。この疑問を解決することができたならば、私たちヒトでもまた、医療現場での応用として、生体内での器官再生を行うことができるようになるのかもしれない。

近年、再生の研究は盛んにおこなわれており、イモリやトカゲなどを用い、再生過程における分子メカニズムの解明が進んでおり、私が用いたゼブラフィッシュもまた再生モデル動物として広く使用されている。ゼブラフィッシュもまた再生能が高く、脳や脊椎などの神経をはじめとし、網膜や心臓、ヒレなどが再生することが知られている。さらに、これまでの研究の背景から、様々な分子遺伝学的手法を実験に使用することができる大きなメリットとして存在する。

私はゼブラフィッシュを用い、位置特異的再生過程の解析としてゼブラフィッシュの尾ビレを実験系に用い、解析を行った。私たちのこれまでの研究で、尾ビレ切断直後に **mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1)** の経路が活性化されることが明らかになっており、尾ビレ再生誘導に重要であることを既に報告していた。そこで、本研究では尾ビレ再生過程における **mTORC1** 経路の活性化メカニズムを明らかにするとともに、位置特異的再生過程の解析を行った。その結果、切断直後に見られる **mTORC1** 経路の活性化は、細胞小器官であるリソソームの酸性化を介して誘導されていることが明らかとなった。さらに、詳細な解析を進めた結果、アミノ酸であるロイシン・グルタミンに応答して、**v-ATPase** を介したリソソームの酸性化が、**mTORC1** 経路の活性化には重要であることが明らかとなった。さらに、アミノ酸の取り込みは特異亭のアミノ酸輸送体 **Slc7a5** が切断直後より特異的に発現することから、位置特異的なアミノ酸の取り込みが重要な働きを持つことが確認できた。今回の結果では、これまで両生類の四肢など解析が複雑であった“**Positional Memory** 位置記憶”をヒレの単純な構造を利用して、その一端を明らかにすることができたと考えている。