

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 理 学 ）	氏名	生田 裕美															
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当																	
<p>論 文 題 目</p> <p>イモリの心臓再生実験モデルの確立と器官再生における <i>cyclin D1</i> 遺伝子の機能解析 (Establishment of experimental model for newt cardiac regeneration, and functional analysis of the <i>cyclin D1</i> gene in organ regeneration)</p>																		
<p>論文審査担当者</p> <table border="0"> <tr> <td>主 査</td> <td>教 授</td> <td>林 利憲</td> </tr> <tr> <td>審査委員</td> <td>教 授</td> <td>荻野 肇</td> </tr> <tr> <td>審査委員</td> <td>教 授</td> <td>千原 崇裕</td> </tr> <tr> <td>審査委員</td> <td>准教授</td> <td>古野 伸明</td> </tr> <tr> <td>審査委員</td> <td>助 教</td> <td>岡本 和子</td> </tr> </table>				主 査	教 授	林 利憲	審査委員	教 授	荻野 肇	審査委員	教 授	千原 崇裕	審査委員	准教授	古野 伸明	審査委員	助 教	岡本 和子
主 査	教 授	林 利憲																
審査委員	教 授	荻野 肇																
審査委員	教 授	千原 崇裕																
審査委員	准教授	古野 伸明																
審査委員	助 教	岡本 和子																
<p>[論文審査の要旨]</p> <p>研究内容は第1部（イモリの心臓再生におけるモデル手術法の確立とそれを利用した遺伝子発現パターンの解析）と第2部（イペリアトゲイモリの再生および発生過程における <i>cyclin D</i> 遺伝子の機能解析）に分けて記述されている。</p> <p>序論では、有尾両生類であるイモリが高い再生能力を持ち心臓までも再生する一方で、マウスをはじめとする哺乳類の心臓は再生しないこと、再生能力の違いは細胞の増殖能力の違いで説明可能であることが説明された。ついで、イモリの器官再生における細胞増殖機構を理解するために、<i>cyclin D</i> 遺伝子の機能解明を行うことを述べて、続く第1部、2部への導入とされた。</p> <p>第1部では、イモリ心臓の再生過程を解析するための心室損傷モデル確立について論じられた。脊椎動物における心臓再生能力の全体像理解に向けては、動物間の比較研究が重要である。再生できるイモリと他の動物を比較する実験系として、イモリの心臓再生を誘起する標準的な方法が要求された。そこで著者はモデルイモリである <i>Pleurodeles waltl</i> を使った切除法と凍結損傷法という2つの標準プロトコルを確立した。これらを用いて、損傷法の違いにより再生過程で発現する遺伝子が大きく異なることを示した。</p> <p>第2部では、イモリの再生および発生過程における <i>cyclin D1</i> 遺伝子の機能解析について論じた。<i>cyclin D1</i> 遺伝子の発現上昇が細胞増殖を開始させると考えられてきたことに対して、RNA-seqによる遺伝子発現解析や <i>cyclin D1</i> のレポーターイモリの観察から、イモリでは本遺伝子が骨格筋や心臓の細胞で発現し続けていることが示された。本遺伝子の機能を知る目的で、CRISPR/Cas9システムによるノックアウトを行った結果、ノックアウト個体では、対象群に比べて体長が小さいこと、成長後も骨格筋が未発達であることを示した。肢の再生実験を行ったところ、ノックアウト個体の再生肢の骨格筋はやはり未発達であった。これらのことからイモリでは <i>cyclin D1</i> は細胞の増殖開始には必須ではないものの、骨格筋の分化において重要な機能を持つことが示唆された。</p> <p>論文末尾では、未だイモリの実験系には制約が多いことに言及しつつ、課題を解決しながら、成体細胞における <i>cyclinD1</i> 機能を明らかにすることの生物学的重要性が論じられた。</p>																		

本論文は新規のモデル動物であるイベリアトゲイモリにおいて、哺乳類や魚類と比較可能な心臓損傷手術法を確立したことでモデル動物としての価値を高めた。また、成体イモリの骨格筋において *cyclin D1* 遺伝子が発現し続けることは、本遺伝子の未知の機能や、イモリ固有の細胞周期制御機構の存在を予想させる結果でもある。

以上、審査の結果、本論文は統合生命科学研究科学位論文評価基準を満たし、著者は博士（理学）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。