

学 位 論 文 の 要 約

論文題目 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 *cyclin D1* 遺伝子の機能解析

(Establishment of experimental model for newt cardiac regeneration, and functional analysis of the *cyclin D1* gene in organ regeneration)

氏 名 生田 裕美

有尾両生類であるイモリは脊椎動物の中でも高い再生能力を持ち、成体においても四肢や尾に加えて、水晶体や角膜、網膜や脳といった神経系、さらには心臓まで再生することができる。一方、ヒトやマウスといった哺乳類の成体は心臓を再生できない。イモリの心臓再生過程では心筋細胞の増殖が観察されているが、哺乳類成体の心筋細胞は、心臓に損傷を受けても増殖することはない。このような心筋細胞の増殖能力の違いが再生の可否を決定する大きな要因であると考えられる。このように心臓再生能力のメカニズムを理解していくためには、種間を跨いだ比較研究が重要である。再生可能な動物として脊椎動物を代表する位置を占めるイモリと、他の動物モデルとの比較研究を推進させるために、イモリの心臓再生を誘導する標準的な方法が必要であった。そこで本研究では、イモリの心臓再生過程を解析するための心室損傷モデルの確立を行った。近年モデル動物化が進められてきた *Pleurodeles waltl* を用い、心臓損傷法として切除法と凍結損傷法を構築し、その標準プロトコルを確立した。さらにこれらの方法を用いて、切除と凍結という損傷の法違いにより、再生過程に発現する遺伝子が大きく異なることを示

した。加えて、再生可能な動物であるイモリの損傷後に細胞増殖開始する機構を明らかにするために、*cyclin D1* 遺伝子に着目した研究を行った。*cyclin D1* 遺伝子は細胞周期を開始させる因子として知られており、心臓を再生することができないマウスでは損傷後にその発現が上昇しないことが知られている。成体イモリにおける心臓再生過程の *cyclin D1* 遺伝子の発現解析、ノックアウトイモリ作製による機能解析から、イモリにおける再生過程および正常時（細胞増殖が活発ではないとき）における *cyclin D1* 遺伝子の発現パターンを示すとともに、ノックアウトイモリの表現型からその機能を考察した。これにより、*cyclin D1* の継続した発現が再生能力に富むイモリの細胞が損傷時に速やかに増殖を開始できることとの関連性を示した。