

【課程博士用】

学 位 審 査 報 告 書

(ふ り が な) 氏 名	たさき じゅんいち 田崎 純一
学位 (専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 号
学位授与の日付	平成 年 月 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	理学研究科 生物物理学 専攻
(学位論文題目) プラナリアの再生芽形成を制御するシグナルシステムの解明	
論 文 調 査 委 員	(主査) 阿形 清和 教授 藤吉 好則 教授 七田 芳則 教授

理 学 研 究 科

京都大学	博士（理学）	氏名	田崎 純一
論文題目	プラナリアの再生芽形成を制御するシグナルシステムの解明		
（論文内容の要旨） 再生過程で形成される再生芽は、“創傷治癒後に傷口に形成される未分化細胞の集塊”として定義され、創傷治癒と再生との違いを産む構造物として知られていた。しかし、この再生を理解するために重要な再生芽がどのようなメカニズムで形成されるかについては、全く理解が進んでいなかった。本研究では、再生能力の高いプラナリアを用いて再生芽形成のメカニズムを探るとともに、再生芽を形成する細胞の由来とその性格についても明らかにしている。 プラナリアの高い再生能力は、全身に分布する全能性幹細胞（新生細胞）に依存することが知られている。新生細胞は無性生殖系プラナリアにおいて唯一分裂能力をもつ細胞である。プラナリアの再生芽を構成する再生芽細胞が、新生細胞由来の細胞からなることが古くから知られていた。また電子顕微鏡や組織切片を用いた観察から、プラナリアの再生芽形成過程では「再生芽」と再生芽に隣接する「再生芽基部」が形態的に明確に異なる細胞から構成されることが知られていた。しかしながら、どのようにしてプラナリアの再生芽が形成されていくのかについての分子・細胞レベルでの解析は全くなされていなかった。 そこで本研究では、再生芽形成の分子メカニズムを解明すべく、その最も初期段階で活性化される遺伝子として MAPK ホスファターゼ相同遺伝子 <i>DjmkpA</i> を同定することに成功した。そして <i>DjmkpA</i> の発現解析を行ったところ、再生初期過程の再生芽形成領域で発現していることが分かった。<i>DjmkpA</i> 遺伝子は、MAPK がリン酸化によって活性化されたところで、負のフィードバック・ループをつくるために転写される遺伝子と考えられている。そのため、<i>DjmkpA</i> 遺伝子が発現する部位では MAPK シグナルが活性化されていることが予想され、種々の MAPK シグナルを阻害することで、再生初期過程にどのような影響がでるかを解析した。 その結果、創傷治癒には分化細胞で活性化する MAPK シグナルの一つ JNK シグナルが必要であることがわかった。また再生芽形成期では、JNK シグナルが、再生芽基部に存在する新生細胞の特に分裂 M 期で活性化していることを見出した。そしてこの活性化が G2 期の幹細胞を分裂 M 期へ進行させ、再生芽細胞を産出すること、すなわち再生芽形成に不可欠なシグナルであることを特異的な阻害剤を用いて示した。 また、別の MAPK シグナルの一つである ERK シグナルが再生芽で活性化することを発見し、その活性化により幹細胞が再生芽細胞になるために不可欠であることを見出した。さらに、プラナリアにおいても、他の生物種と同様に <i>DjmkpA</i> 遺伝子が活性化型 ERK に対してネガティブフィードバック因子として機能することを明らかにした。そしてこの <i>ERK/DjmkpA</i> フィードバック機構によって、再生芽細胞の分化状態が決定されることも見出した。これらの過程で、今まで漠然と未分化細胞と記述されていたプラナリアの再生芽細胞が、未分化な新生細胞ではなく、分化細胞と分化途上の細胞で構成されていることを様々な新生細胞の分子マーカーを用いることで明らかにした。このように再生芽を分子レベルで初めて定義することに成功した。			

(論文審査の結果の要旨)

本研究は、従来は形態的に漠然と定義されていた再生芽を構成する細胞(再生芽細胞)を分子レベルできちっと定義するとともに、その形成に関与するシグナル系を明らかにしたことによって、再生生物学上、極めて重要な研究といえる。分化細胞で損傷治癒後に入る JNK シグナルについては、他の生物種でも明らかにされていたが、損傷治癒に続いて新生細胞で活性化される JNK シグナルが G2 期の新生細胞を M 期に移行させて、再生芽細胞を産出することを見出した点の特筆に価する。また、ERK シグナルが活性化されることで、新生細胞が未分化状態から脱して再生芽細胞になることを見出した点にいても、脊椎動物の全能性細胞の維持に ERK のインヒビターが不可欠であることが明らかになったことで、全能性幹細胞の根源的な性質についての議論を誘起した。これらの新事実を、特異抗体の作出や、既存の阻害剤と RNA 干渉法を巧みに組み合わせることで明らかにしたことは、高く評価されている。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 23 年 1 月 25 日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った。その結果合格と認めた。

要旨公開可能日： 平成 23 年 4 月 1 日以降