



Title	筋分化過程の連続的な観察を実現する、分化度ライブイメージングシステムの開発とその応用 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	麓, 佳月
Description	配架番号 : 2921
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16429号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95563
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	FUMOTO_Yoshizuki_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 麓 佳月

	主査	教 授	荒戸 照世
審査担当者	副査	准教授	藤岡 優子
	副査	教 授	山田 崇弘

学 位 論 文 題 名

筋分化過程の連続的な観察を実現する、
分化度ライブイメージングシステムの開発とその応用
(Development and application of a live differentiation imaging system for
continuous observation of the myogenic differentiation process)

申請者はマクロな細胞集団構造とミクロな細胞運命決定の関係を明らかにすることを目的として、まず筋芽細胞の筋分化度を可視化するシステムを開発し、それを用いて筋芽細胞集団の形成するパターンと筋分化度の関係を解析した。細胞集団が形成するパターンとして液晶の物理学に登場するネマチック構造が観察され、ネマチック構造中に存在するトポロジカル欠陥という特異点と筋分化の間に因果関係があることを明らかにした。

審査にあたり、まず副査の藤岡准教授から、筋分化度可視化システムに Myogenin プロモーターを、インジケーターとして tdTomato を選択した経緯について質問があり、申請者は myogenin の発現量は分化過程で単調増加傾向が認められ分化度の定量に向いていること、ラボの設備状況から赤の蛍光蛋白を使用する必要があり maturation speed よりも蛍光蛋白の明るさを優先し tdTomato の選択に至ったことを回答した。また、本研究は細胞集団の空間パターンと分化の進行についての検討のみであったことから、分子メカニズムを中心とした遺伝子発現制御についての検討を行わないのか質問があり、申請者は必要ではあるが、遺伝子のノックダウン等によって細胞の形態や運動能が変化しネマチック構造に影響を及ぼす可能性があることから、空間パターンに絞って検討したと回答した。なお、遺伝子発現制御の検討の必要性については、他の審査担当者からも指摘があった。更に、トポロジカル欠陥の生理的意義についての質問に対しては、生物の形態形成に関わると示唆される例を上げ、細胞レベルの力学的な負荷が分化に関与することを説明した。

副査の山田教授からは、空間パターンが駆動する筋分化現象がどのように初期発生に関わっていると考えられるのかという質問があり、申請者はヒドラの発生過程において、触手形成に関与する可能性が考えられるとの見解を述べた。また、疾患の要因となり得る可能性についての質問に対して、申請者は特定の遺伝子マーカーが存在しない例えばサルコペニアなどといった個体差のある骨格筋表現型に対する新たな検討対象となり得る可能性が考えられると回答するとともに、この現象の応用として、再生医療において特定の臓器への誘導効率を細胞集団が形成する構造から検証しなおすことが考えられると説明した。

最後に主査の荒戸教授から、先行研究において異なる種類のトポロジカル欠陥付近で分化が観察された例があるが、本研究の結果と矛盾しないのかと質問があり、申請者は両者に共通すると想定されるトポロジカル欠陥周りの対称性、特に回転対称性が破れている+1/2 トポロジカル欠陥と回転対称性が残る-1/2 トポロジカル欠陥の周囲に起きうる非自明な負荷、3次元系に現れる+1 トポロジカル欠陥の特性について説明し、先行研究の培養条件の違いなどを踏まえ両者の結果が矛盾しないと考察されることを回答した。また、内在性の分化マーカーの発現をマスクした場合、マスクの閾値が小さいほど+1/2 トポロジカル欠陥と-1/2 トポロジカル欠陥周辺の Diffusion index の差が大きいことが何を示しているのかとの質問に対して、欠陥付近において細胞集団が形成する空間パターンの非対称度合いが異なることから異方的な力学的条件が示唆される一方、欠陥から離れるとその異方性を伴う成分が平均化されてしまうことを説明した。

この論文は、筋分化において細胞集団が形成するマクロな空間パターンが分化の原因となり得ることを示唆した極めてユニークな研究である点が高く評価され、今後、マクロな空間パターンのみならずミクロな遺伝子発現制御との関係を明らかにすることにより、細胞分化についての理解が進むことが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判断した。