

# 論文審査の結果の要旨

氏名 伊藤 航平

本論文は序章と3つの章からなる。序章は、一般的なイントロダクションでありレチノイン酸の性質・合成機序、生体心臓における既知の機能と未解明な点など、本研究の背景が述べられている。第1章は魚類を用いた心臓再生の系におけるレチノイン酸の役割について、第2章はマウスの出生に伴う心筋細胞の性質変化におけるレチノイン酸の役割について考察している。第3章は結論・全般の考察が記載された章であり、本研究を総括している。

レチノイン酸は発生期に多くの組織で産生され形態形成に欠かせない生理活性物質として知られており、特に心臓の発生初期ではレチノイン酸の重要性が明らかとなっている。しかしながらレチノイン酸の合成を担う遺伝子の変異体は胎生致死となるため、これまで発生後期や成体におけるレチノイン酸の重要性は十分に明らかとならなかった。本論文はこのような背景のもと、レチノイン酸が発生初期のみならず新生児期のマウス心臓成熟あるいは成体の魚類心臓再生にも関与することを示した論文であり、レチノイン酸が発生期のみならず生涯心臓にとって重要な因子であるということ、そして同時にレチノイン酸を産生する心臓の非心筋細胞群が心臓の形成やメンテナンスにとって重要であるということを示した。

本論文にて筆者は世界で初めて魚類の心臓再生能力に種差が存在することを報告し、レチノイン酸を通してその再生能力の違いの原因の一端を示した。再生能力の種差の発見は、一般に再生能力が高いと考えられてきた魚類に対する認識に一石を投じるものであり、心臓再生が起こる魚と起こらない魚の間の詳細な差異を明らかにすることは心臓再生メカニズムの理解に繋がると考えられ、新規性が高いとともに今後の展望も期待できる。レチノイン酸がこの種差において重要な役割をしていることが示唆され、種を超えた普遍的な再生メカニズムにレチノイン酸が関わっていることが示されたことは興味深い。さらに新生児マウスの心臓成熟の解析では、生後すぐの心筋増殖と肥大の転換制御にレチノイン酸が関与することを示し、発生後期以降のレチノイン酸の重要性を初めて示唆した。これらの結果は心臓発生と成熟、そして修復を考える上でのレチノイン酸の位置づけ・重要性について価値ある知見であると考えられる。

なお、第1章における魚類の心臓再生研究は、東京工業大学の森岡舞氏、木村駿氏、田崎舞氏、猪早敬二博士、工藤明博士と共同で行ったが、論文提出者が主体となって実験及び考察を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。