



Title	ゼブラフィッシュとメダカは脊髄損傷後の応答が異なる
Author(s)	青木, 駿
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/101464">https://doi.org/10.18910/101464</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

氏 名 ( 青 木 駿 )

## 論文題名

ゼブラフィッシュとメダカは脊髄損傷後の応答が異なる  
(Response after spinal cord injury is different between zebrafish and medaka)

## 論文内容の要旨

哺乳類では、中枢神経系損傷後、損傷部にグリア瘢痕が形成され、軸索再生を阻害するため、機能的な回復が限定されている。また、軸索再生を促進する有効な治療方法は存在していないため、新規治療法の創出が喫緊の課題である。哺乳類とは異なり、ゼブラフィッシュは脊髄において高い再生能力を有する。脊髄再生能力の異なる生物間の種類比較は再生特異的な分子機構を明らかにするための魅力的なアプローチであるが、両者の進化距離が遠い場合は直接比較することが難しい。最近、当研究室における行動解析や組織学解析により、ゼブラフィッシュと同じ小型魚類であるメダカはゼブラフィッシュと比較して脊髄の再生能力が低いことを見出したが、根底にある分子機構は不明であった。今回私は、ゼブラフィッシュとメダカの脊髄再生能力の違いを規定する要因を調査した。

これまでの機能解析では、単一の水槽に複数の魚を入れていたため、各個体の遊泳距離の測定が不正確であったため、各個体の遊泳距離を測定できる手法を用いた行動試験を実施した。その結果、以前の結果と一致して、メダカの機能回復能力がゼブラフィッシュよりも低いことを確認した。次に、損傷した軸索の伸長を観察するために、軸索トレーサー注入により、損傷部での経時的な軸索を観察したところ、ゼブラフィッシュでは脊髄損傷6週間後に軸索伸長が観察された一方で、メダカでは観察されなかった。最後に、RNAシーケンス解析により、ゼブラフィッシュとメダカの脊髄の損傷部における遺伝子発現プロファイルと比較した。脊髄損傷後、「再生」に関わる遺伝子はゼブラフィッシュで上方制御されていたのに対し、「シナプス伝達」に関わる遺伝子はメダカで下方制御されていた。また、ゼブラフィッシュとメダカで反対の発現変化を示した遺伝子が認められた。3遺伝子 (*myom1a*, *lox13b*, *baiap211a*) は脊髄損傷後のゼブラフィッシュで上方制御され、脊髄損傷後のメダカで下方制御された。一方で4遺伝子 (*dkk2*, *atp9b*, *hs3st3a1*, *ndp*) は脊髄損傷後のゼブラフィッシュで下方制御され、脊髄損傷後のメダカで上方制御された。qRT-PCRによる遺伝子発現の比較により、RNAシーケンスとほぼ同様の発現変化を確認した。ゼブラフィッシュとメダカの脊髄損傷部の遺伝子プロファイルの違いが、脊髄再生能力の違いの根底にあることが示唆された。

本研究はゼブラフィッシュとメダカが異なる軸索再生能力と異なる遺伝子プロファイルを有することを示した初めての研究である。今後、ゼブラフィッシュとメダカの脊髄再生能力の比較が、脊髄再生能力を決定する新規因子を解明する有望な研究分野となり、脊髄損傷の新規治療標的の同定につながることを期待する。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 青 木 駿 )			
	(職) 氏 名		
論文審査担当者	主 査	教授	山下 俊英
	副 査	教授	八木 健
	副 査	教授	岡村 康司
	副 査	教授	原田 彰宏
<p><b>論文審査の結果の要旨</b></p> <p>脊髄損傷後にほとんど軸索再生しない哺乳類とは対照的にゼブラフィッシュは非常に高い脊髄再生能を持つ。申請者の所属教室の先行研究では、ゼブラフィッシュと同じ小型魚類のメダカは、運動機能回復に関しても組織学的リモデリングに関してもゼブラフィッシュより脊髄再生能が低いことを見出した。申請者は上記研究を発展させ、メダカでは脊髄切断後の軸索再生がほとんど見られないことを明らかにした。両者の脊髄切断後の遺伝子発現をRNA-seqで網羅的に比較し、ゼブラフィッシュでは再生に関与する遺伝子の発現が上昇する一方、メダカではシナプスに関与する遺伝子の発現が低下することを明らかにした。両方で発現変動が異なる遺伝子の発現を定量的RT-PCRで比較し、顕著に発現変動する遺伝子を明らかにした。本研究は、脊髄再生研究のモデルとしての両種の有用性を見出したことにより、高い学術的価値を有する。</p> <p>以上より、本申請者は博士の学位を授与するに値するものと認める。なお、iThenticate 2.0により剽窃等がないことを確認済みである。</p>			