

## 学位授与記録簿（博士）

バイオサイエンス研究科

氏名	澁谷 仁寿
学位の種類	博士（バイオサイエンス）
授与年月日	2018年（平成30年）3月17日
学位授与の要件	本学学位規程第18条第1項該当者（学位規則第4条第1項）
学位論文の題名	脈絡膜メラノサイトの遺伝学的機能探索
審査委員 主査	教授 山本 博章
副査	教授 野村 慎太郎
副査	教授 西 義介

### 論文内容要旨

脊椎動物は2種類のメラニン色素細胞を持つ。一方は、発生中の脳に由来する網膜色素上皮である。この細胞は、正常な目の形成や、視覚機能に必須である。もう一方は、神経冠(堤)に由来するメラノサイトである。高い移動能を持つメラノサイト前駆細胞(メラノブラスト)は、胚の全身を移動し、さまざまな器官(組織)に定着する。表皮に定着したメラノサイトは体色の決定や紫外線ストレスの緩和に貢献する。表皮以外ではメラノサイトは内耳の蝸牛、心臓の三尖弁、眼球の脈絡膜などに定着し、メラニン色素の合成を行うが、これら皮膚以外のメラノサイトはどのような機能を持っているのだろうか？

これら表皮以外のメラノサイトには、発達した毛細血管系の周囲を隙間なく覆っている集団がある。このような位置関係は、メラノサイトと血管系の間でなんらかのやりとりがあることを示唆している。本研究では、発達した毛細血管系を持ち、その周囲にメラノサイトが隙間なく定着している眼球脈絡膜に着目した。この脈絡膜血管は、眼球への酸素や栄養の供給のほとんどを担う重要な機能を担っているが、その構造がどうやって維持されているのかは、ほとんど解明されていない。そこで、脈絡膜メラノサイトの有無と血管構造に相関があるか否か、解析することにした。

端緒として、*Mitf*変異体マウスである *Mitf<sup>fmi-bw</sup>/Mitf<sup>fmi-bw</sup>* および、*Kit* 変異体マウスである *Kit<sup>w</sup>/Kit<sup>w-v</sup>* の2系統のマウスをメラノサイト欠損モデルとして用い、メラノサイトの有無が血管系の構造にどのような影響をあたえるか、脈絡膜組織構造の観察と

micro-CT を用いた血管の三次元構造の比較観察を行い、脈絡膜メラノサイトの機能を推察することを試みた。

結果、脈絡膜メラノサイトの欠損により血管の断面の扁平化と血管配向のパターンの異常が観察された。脈絡膜メラノサイトは直接視機能に顕著な影響を及ぼすことはないものの、正常な血管構造を保持することで、当該組織の恒常性の維持に貢献する可能性がある。

本研究は、個体発生において由来を同じくする特定の一細胞群が、様々な組織や器官に移動、定着し、共通の分化形質を発現しながらも、定着場所に応じた機能分化を起こす機構とさらにその進化を考察する際の一モデル系を提案するものである。

## 論文審査結果要旨

本提出論文は、脊椎動物特異的に分化する神経冠由来のメラニン色素細胞であるメラノサイトが、皮膚だけでなく、皮膚以外の多くの組織・器官に分布する特徴を持つことに着目している。皮膚ではその紫外線防御機能がよく知られるメラノサイトであるが、皮膚以外に定着したメラノサイトの機能はなにか、それを探ることに依って、発生系譜を同じくして共通の分化形質を発現しながらも、定着場所の微小環境に応じて特徴的な機能発現を行う、いわゆる細胞の機能分化を探ろうとしたユニークな方向性を持った研究である。端緒として、メラノサイトを分化させることが出来ない潜性(劣性)のマウス *Mitf<sup>mi-bw</sup>* 変異体のホモ接合体を主に用いて、眼の栄養補給や老廃物の廃棄に必須の脈絡膜血管の構造と、当該領域に分布するメラノサイトの有無に強い相関があることを見出した。これは、メラノサイトの存在が当該組織の恒常性の維持に大きな影響を及ぼす可能性を強く示唆するものである。本論文は適切に構成され、新たな組織学的な知見を見出し、さらにその生理学的な意義も考察するなど、博士論文として十分な内容を含むものである。試験においても多様な質問によく答えられており、その内容は博士の学位を授与されるに十分であると判断できる。