

氏 名 吉田 健吾

学位（専攻分野） 博士（理学）

学位記番号 総研大甲第 960 号

学位授与の日付 平成 18 年 3 月 24 日

学位授与の要件 生命科学研究科 遺伝学専攻  
学位規則第 6 条第 1 項該当

学位論文題目 Sexual differentiation in hydra and its relevance to the  
evolutionary origin of aging in Metazoa

論文審査委員 主 査 教授 舘野 義男  
教授 城石 俊彦  
助教授 藤澤 敏孝  
教授 小泉 修(福岡女子大学)  
助教授 山本 博章(東北大学)

## 論文内容の要旨

吉田健吾君の学位論文は、第1章：序論、第2章：ヒドラの老化の兆候の探索、第3章：老化研究の対象となった*Hydra oligactis*の有性生殖後の退化に関連する遺伝子の探索、終章：老化と細胞分化並びにその進化的意味、と構成されている。

第1章では、本論文の基盤となる「老化」を、既に出版されている3論文を引用し、以下のように定義している。「老化とは、特に成熟後に起こる種々の生理機能の退化により、死亡率が時間の経過とともに上昇することである。」。この定義に従って老化の研究を進めるため、吉田君はまず動物進化の初期に登場したとされる腔腸動物など、老化をしないと一般に信じられている動物に注目した。結局、彼は、ヒドラに焦点を絞り、その中で、老化の疑いがもたれている*H. oligactis*を材料に選んだ。このヒドラは18°Cでは無性生殖によって増加し老化しないが、成育温度が10°C以下に下がると有性生殖を起こすようになり、やがて老化をするという野外観察が知られている。そこで、第2章で、吉田君は、まずこのヒドラ種を実験室で飼育温度と有性生殖ならびに老化の発現の関係を調べた。彼は、この動物は18°Cで飼育すると無性生殖を繰り返すが、10°Cの水に移すと、有性生殖を始めることを確認した。これに伴い、表皮筋肉のアクチンの構成が均一状態から不均一へと劣化していることを電顕で観察した。また、捕食機能や運動機能などの生理機能が明らかに低下することを突き止めた。そして、30日後位から体が萎縮し60日後には死ぬ個体が増加することを明らかにした。この結果、時間軸に沿う生存曲線や死亡率の増加は、線虫やショウジョウバエなどの老化する動物と一致すること突き止めた。つまり、このヒドラ種では、生育温度を下げることで有性生殖を始め、雌雄とも老化する動物と同様に生理機能が退化し、死亡率が増加することが判明した。つまり、上記の老化の定義に合うことになる。

遺伝子レベルでの老化研究によって、線虫、ショウジョウバエ、マウスやサルなど老化する動物は老化の進行に従って、遺伝発現様式が異なってくるのが既に知られている。つまり、老化によって、体内エネルギー産生に関する遺伝子の発現が下がり、ストレス応答に関する遺伝子の発現が上がるのである。そこで、彼は第3章で、*H. oligactis*の上記定義での老化と遺伝子発現の遷移の関係を調べた。彼は共同研究者と開発した別のヒドラ種である*H. magnipapillata*のcDNAマイクロアレイを用いて遺伝子発現実験を行った。実験の前に彼は、このヒドラ種は、ホールマウント*in situ*ハイブリダイゼーション実験や配列相同性テストで、*H. oligactis*の発現実験が意味を持つくらい類似性が高いことを確認している。その結果、老化の進行に伴い、体内エネルギー産生に関する遺伝子の多くが発現を下げ、ストレス応答に関する多くの遺伝子の発現が上がることを明らかにした。発現が上がった遺伝子として、Hsp90、GrpE、Plasma kallikreinなどが含まれ、下がった遺伝子の中には、Acetyl-Co A、CO、GF-6P aminotransferase などが入っている。この結果は、例えば、Hsp90の過剰発現は、修復不可能なタンパク質の増加により細胞機能が障害を受け、ミトコンドリアにおけるCOの発現低下は、フリーラジカル産生の減少に結びつくとして解釈された。いずれにしても、これらの遺伝子発現遷移はマウスなどの老化と矛盾しない。つまり、遺伝子発現においても、*H. oligactis*が老化することを示唆している。

終章では、10°Cでの飼育時間の重要な時点で、彼はこの動物の膨大な細胞数から成る体

を丹念に単細胞に解離、同定し、時間の経過とともに、体細胞が減少する一方で、生殖細胞が急激に増加することを観察した。この結果、彼は、幹細胞の体細胞分化から生殖細胞分化への方向転換が老化の原因ではないかと議論した。

また彼は、老化の進化的な起源についても論じている。第1章で述べたように、生物に老化が生じるのは、動物進化の初期段階と推定され、有性生殖による個体増加方法の獲得に関連していると考えられている。「有性生殖という有効な子孫増殖機構を獲得すると同時に、個体の寿命が有限になるという負荷を負うことになった」、というのが、1957年にG.C. Williamsが提唱した「遺伝子の多面発現理論」である。この理論には実験的な裏付けがなかったが、吉田君は、この理論に初めて実験的なサポートをするデータを与えた。

## 論文の審査結果の要旨

吉田君の学位論文は、これまで老化をしないと考えられていたヒドラの中で、その1種が温度低下により有性生殖を獲得し老化することを、現在受け入れられている老化の定義に従って、矛盾なく示した。この研究では、彼が独自に研究計画を立て、生存曲線や死亡率並びに細胞分化を、長い期間膨大な数のヒドラ細胞を丹念に観察することで世界で初めて示した。また、生理機能の低下を具体的な機能の基づいて示すとともに、遺伝子発現のレベルでも、この動物が老化することに矛盾のない結果を示した。勿論彼の研究によって、この動物が老化することが完全に示されたわけではなく、現段階では特に幹細胞が特定できないという問題を抱えている。今後は、幹細胞を特定することに研究を進め、幹細胞の分化転換を検証する必要があるだろう。

老化は大きな問題であり、それだけに具体的に研究を進めるのは容易ではない。吉田君は、この問題を、一般に受け入れられている老化の定義に従って取り組み、具体的なデータを出して一歩前進させている。また、このような研究は世界でも類例がない。このような点を評価し、審査員一同、吉田君の学位論文は、総合研究大学院大学の学位論文に相応しいと判断し、合格とした。

続いて、吉田君の口頭発表とそれに対する質疑応答の結果にもとづいて論文を審査した。多くの質疑があったが、彼は真摯に応答し、その内容も、論文の研究に関する知識や思考能力を備えていると判断できるものであった。特に、論文の仕事の始めから終わりまで、吉田君が主体的に進めてきたことがよく伺われた。審査員からの意見を率直に聴いて応答する態度やその内容からも、研究者として独り立ちできる熱意と能力があると判断できた。また、学位論文は英語で書かれており、その内容の一部は吉田君を筆頭著者として国際誌に投稿されている。従って、英語の能力も総研大の水準を満たすと評価した。

これらを総合判断して、吉田君の学位論文を合格とした。