

論文審査の要旨および学識確認結果

報告番号	①／乙第 号	氏 名	鈴木 李夏
論文審査担当者：	主査 慶應義塾大学教授	工学博士	岡 浩太郎
	副査 慶應義塾大学教授	農学博士	井本 正哉
	慶應義塾大学教授	博士（地球環境科学）	土居 信英
	慶應義塾大学准教授	博士（工学）	舟橋 啓

（論文審査の要旨）

学士（理学）、修士（理学）鈴木李夏君提出の学位請求論文は **Correlation analysis of subcellular ATP dynamics and changes in cellular morphology**（細胞内 ATP 動態と細胞形態変化の相関解析）と題し、全四章で構成されている。

細胞はその機能に応じた形態をとる。形態は状況に応じて変化するが、この過程には細胞内エネルギー物質アデノシン三リン酸（ATP）が関与する。しかしこれらの知見の多くは阻害剤等を用いたエネルギー産生抑制下での結果に基づくため、生理的条件下での両者の関係は明らかではない。また形態変化の活発さは細胞内で一様ではないため、ATP 濃度も高空間分解能で分析することが求められるが、これまで細胞局所で ATP を解析した例は多くなかった。著者は画像処理や相関解析などの手法の有用性に着目し、ATP と形態の同時観察にこれら解析手法を組み合わせることで、生理的条件下における細胞局所形態と ATP レベルとの相関を示すことを提案している。

第一章では、まず細胞形態に着目する意義を細胞機能との関連について述べた。次に、これら細胞形態の変化・形成における ATP の関与について、先行研究を紹介した後、未解決な課題として i) 生理的条件下、ii) 細胞局所における ATP 測定、を挙げている。次いで従来の ATP 測定手法を踏まえ、近年開発された蛍光タンパク質型 ATP センサーについて、i), ii) を達成可能な手法として解説している。最後に、i), ii) のようなシグナルの解析において、画像処理や相関解析が有望な手段となることを先行研究と関連づけて説明した。ATP センサーと画像処理・相関解析を組み合わせることで、生理的条件下・細胞局所での ATP - 細胞形態相間に迫る研究方針を述べている。

第二章では、代表的な実験細胞である HeLa 細胞を生理的条件下で観察した結果を述べている。細胞端という局所において、ATP 変動、形態変化とその分子基盤である細胞骨格分子動態の 3 者について相関を調べた。細胞端は 2 層構造をとり、そのうち内側領域の微小な形態変化は微小管の流入後に起り、これは ATP 上昇を伴った。更にこの ATP 変動と外側領域の形態変化の時間変遷を、生理的条件時と骨格分子動態阻害時とで比較することで、細胞骨格分子アクチンと微小管は各々細胞内 ATP の変動に関わることを示した。

第三章では、形態と機能との関係が密接な例として神経細胞を取り上げ、神経突起局所での ATP 産生器官ミトコンドリアの動態と突起伸長との関連について述べている。生理的条件下において突起先端へ向かうミトコンドリアの ATP レベルは高いことを示した。また突起先端の構造である成長円錐に着目すると、突起部分と比較して成長円錐におけるミトコンドリア密度及び総ミトコンドリア ATP レベルは高かった。この総 ATP レベルは突起の伸長距離と正の相関があり、成長円錐内ミトコンドリアの ATP が神経伸展において重要であることを示した。

第四章では、画像処理と相関解析を用いて生理的条件下における局所 ATP - 形態相関の可視化を実現したという本論文の成果と、二章、三章で明らかにした結果の生物学的意味について述べている。また今回明らかになった「生理的状態」とこれまでよく調べられてきた「ダメージを受けた状態」の間にあると考えられることから、ダメージが引き起こす細胞の「変性プロセス」を解明できる可能性について、本論文の結果を踏まえて言及している。

以上本論文は蛍光イメージングと相関解析を用いることにより、生理条件下での細胞形態とエネルギー代謝との関係を明らかにすることに成功しており、細胞生物学・生物物理分野に大いに貢献するものである。よって、本論文の著者は博士（理学）の学位を受ける資格があるものと認める。

学識確認結果	学位請求論文を中心にして関連学術について上記審査委員会で試問を行い、当該学術に関し広く深い学識を有することを確認した。 また、語学（英語）についても十分な学力を有することを確認した。
--------	--