

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 理 学 ）	氏名	客野 瑞月
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
<p>Investigation of the mechanism of gametogenesis in the emerging model newt, <i>Pleurodeles waltl</i></p> <p>(新規モデル生物イベリアトゲイモリにおける生殖細胞形成機構の解明)</p>			
論文審査担当者			
主 査	教 授	林	利憲
審査委員	教 授	荻野	肇
審査委員	教 授	千原	崇裕
〔論文審査の要旨〕			
<p>本論文は、新規のモデル動物である有尾両生類のイベリアトゲイモリにおける生殖細胞形成機構に関する研究成果をまとめたものである。実際の研究内容は第1部（イベリアトゲイモリにおける精巢の形成過程の解析）と第2部（生殖細胞形成における遺伝子機能解析）に分けて論述されている。</p> <p>著者はまず、その序論において、古くから実験動物として広く用いられてきたイモリの実験動物の長所と短所、様々なイモリの種の中でイベリアトゲイモリが新規のモデル生物として確立されてきた経緯を説明している。なお、このモデル生物化には著者自身も貢献している。次いで、イモリの生殖細胞形成が持つユニークな性質を紹介して、イベリアトゲイモリのモデル実験系は、生殖細胞の研究にも適していることを論じ、続く第1部、第2部の研究への適切な導入とした。</p> <p>続く第1部では、イベリアトゲイモリの幼生期から成体における精巢の発達過程の詳細を記述している。著者は、受精後2ヶ月から生殖巣の形態に雌雄差が現れ、受精後6ヶ月で雄から受精能のある精子が採取されること、また精子形成は年間を通じて連続的に起こること、さらに著者らの飼育条件下では、日長が精子形成の進行に影響を与えないことを示した。これらは、学位要件論文として申請されている”Photoperiod-independent testicular development in the model newt <i>Pleurodeles waltl</i>” (<i>Dev Growth Differ.</i>, 2021)に報告済みである。これは有尾両生類の精巢形成の全過程を詳細に示した初めての論文である。また、これまで有尾両生類の精子分化には明確な季節性があることが知られてきたが、著者らの飼育環境下では、年間を通じた精子分化が起こることを示した。これらの結果は、イモリの生殖細胞形成機構の一端を明らかにすると同時に、今後イベリアトゲイモリがモデル生物として使用されていく中で、研究の基本情報を提供する重要な報告である。</p> <p>第2部では、イモリ生殖細胞において特異的に発現する <i>dazl</i> 遺伝子および <i>vasa</i> 遺伝子の機能解析を行なった。<i>dazl</i> と <i>vasa</i>、両遺伝子は生殖細胞形成に関連する遺伝子と</p>			

して脊椎動物の間で広く保存されており、イモリにおいて両遺伝子は精巣・卵巣で発現するだけでなく未受精卵に母性因子として存在することを示した。そこで、2つの遺伝子について、母性因子としての産物の機能阻害、および接合子核に由来して発現する産物の欠損による生殖細胞形成への影響を解析した。その結果、母性因子として存在する *dazl* mRNA の阻害により生殖腺原基での PGC の数が減少した。一方、CRISPR/Cas9 により接合子由来の *dazl* 遺伝子の発現を欠損させた個体では、生殖腺原基に存在していた PGC が性分化前の増殖期において著しく減少し、成体の雌雄はともに不稔となった。これに対し、*vasa* 遺伝子を破壊した個体およびその交配により得られた母性因子含む *vasa* を完全に欠損した個体では、生殖細胞の形成に異常はみられなかったことを示した。イモリの生殖細胞形成において *dazl* は母性因子として PGC 形成の初期段階に機能し、接合子由来の発現によりその後の PGC の分化あるいは増殖に必要であることを明らかにした。この成果は、イモリの生殖細胞における遺伝子機能の詳細を、ゲノム編集技術を駆使して解析した初めての研究である。

論文は新規のモデル動物であるイベリアトゲイモリにおける雄性生殖細胞の詳細な形成過程が示されたことでモデル動物としての価値が高まったこと、有尾両生類の PGC 決定が誘導型と生殖質型の両方の特徴を持つ可能性が示されたことは、有尾両生類だけでなく脊椎動物全体における生殖細胞形成機能の多様性を問い直すきっかけになるという意義づけで結ばれている。実際に本論文の成果は、今後展開されるであろう、イモリを用いた様々な研究に基本情報を提供することが期待される。

以上、審査の結果、本論文は統合生命科学研究科学学位論文評価基準を満たし、著者は博士（理学）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。