

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)	氏名	NUSRAT HOSSAIN
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
Phenotype-genotype relationships in <i>Xenopus sox9</i> crispants provide insights into campomelic dysplasia and vertebrate jaw evolution (ツメガエルの <i>sox9</i> 変異体群を用いたヒト屈曲肢異形成症と脊椎動物の顎進化の研究)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	荻野 肇	
審査委員	教 授	今村 拓也	
審査委員	教 授	林 利憲	
審査委員	准教授	井川 武	
審査委員	助 教	鈴木 誠	
〔論文審査の要旨〕			
学位申請論文の内容は以下の通りである。			
<p>遺伝性疾患の発症機序の解明には、実験動物を用いて疾患表現型を再現することが必須である。ネッタイツメガエルは、そのゲノム中にヒト疾患関連遺伝子の79%以上に対するオーソログを持ち、かつ受精卵へのマイクロインジェクション法により高効率なゲノム編集が可能のため、疾患モデリング研究に極めて適した実験動物のひとつとなっている。しかしながら、これまでのネッタイツメガエルを用いた疾患研究の多くは、例えば小眼症の様に、特定の組織や器官に異常が限定される疾患を対象としており、様々な組織や器官の異常が連鎖するシンドローム型疾患を対象とした例は殆どなかった。</p> <p>これに対して学位申請者は、<i>sox9</i> 遺伝子の変異により発症するシンドローム型疾患として知られる屈曲肢異形成症 (Campomelic Dysplasia, CD) に注目し、ゲノム編集技術を用いてネッタイツメガエルの <i>sox9</i> 変異体群を作製することにより、以下を目的とした研究をおこなった。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ネッタイツメガエルを用いたシンドローム型疾患モデリングの可能性の検討。 2) シンドローム型表現型に多様性をもたらす遺伝的メカニズムの解明。 3) CD 表現型の1つである下顎形成異常と <i>Sox9</i> の機能ドメイン進化との関係の解明。 <p>1) に関して、これまでにもマウスを用いたコンディショナルノックアウト実験により、CD 表現型の一部を再現した例はあるが、それらはヒトで報告されているような、顎や心臓、腸等の多臓器にわたる形成不全が、その一部のみ、あるいは多様に連鎖して発症するという表現型を再現するには至っていない。これに対して本研究では、<i>Sox9</i> タンパク質のアミノ末端側に位置し、脊椎動物の中でもヒトを含む顎口類で特異的に保存されている JAD ドメイン (Jawed vertebrate-specific Amino-terminal Domain) のコード部位を標的に CRISPR/Cas9 法を用いて変異導入をおこない、その結果生じる多少な変異体について、表現型と遺伝子型の相関解析をおこなった。その結果、インフレーム欠失により JAD ドメインのみを欠失すると、ヤツメウナギ等の無顎類を想起させる顎形成不全のみが起り、フレームシフト変異により遺伝子機能を完全に喪失した場合は、顎から心臓や腸までの多臓器形成不全が起きることを発見した。</p>			

以上の成果は、上記1)と2)に関して、ネッタイツメガエルはシンドローム型疾患のモデリング研究に有効なことを示し、かつこれまでの研究では不明であったCDの表現型多様性の遺伝的基盤の少なくとも一部を解明したものである。また3)に関しては、CDの表現型の1つの下顎形成不全が、顎口類よりも原始的な無顎類への先祖返り現象であること、*sox9*によるJADコード領域の獲得が、無顎類から顎口類への進化において必須であったことを示す。また上記の成果は、申請者の筆頭著者論文としてSCI国際学術雑誌(*Development, Growth & Differentiation*)に掲載を受理された。学位申請論文にはその内容が良くまとめられており、引用文献も適切に網羅されていることから、関連する周辺知識も十分に備えていることがわかる。以上、審査の結果、本論文は統合生命科学研究科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。