

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)	氏名	渡邊 開智
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 ウニ初期発生をモデルとした原腸形成機構および染色体構造制御機構の解析 (Analysis of the mechanism of gastrulation and regulation of chromosome structure using sea urchin early development as a model)			
論文審査担当者			
主 査	准教授	粟津 暁紀	
審査委員	教 授	山本 卓	
審査委員	教 授	藤本 仰一	
審査委員	教 授	本田 直樹	
審査委員	准教授	坂本 尚昭	
〔論文審査の要旨〕			
<p>本論文では、多細胞動物の初期発生モデル生物として古くから研究がされているウニを用いて、多細胞動物の発生初期段階で起こる共通の形態形成過程である原腸形成と、これまで特に脊椎動物の間期染色体構造制御でその重要性が示唆されている CCCTC 結合因子 (CTCF) の新たな機能的側面について考察がなされ、その結果がまとめられていた。</p> <p>本論文は第 I 部—VI 部より構成された。第 I 部では論文でまとめられた研究の全体的な背景及び動機が述べられた。そこではまず、原腸形成過程及び CTCF の機能に関する従来の知見が紹介された。次いでこれらの現象を研究する上で、ウニを研究対象とすることの意義が、ウニのモデル動物としての優位性と、進化系統樹上での (旧口動物—新口動物の境界付近位いるという) 興味深い位置取りに基づいて紹介された。</p> <p>第 II 部では、ウニの原腸形成を駆動する力学的機序について考察された。まず H^+/K^+ イオンポンプの活性を阻害することが知られているオメガラゾールを添加した海水中で発生させたウニ胚 (処理胚) を観察すると、原腸陥入が正常に起こらず腸の一部が体の外側に露出した「外腸胚」が形成されることが述べられた。そこで蛍光イメージング解析により細胞骨格および細胞内 pH の分布が解析され、通常の海水で発生した胚 (通常胚) と比べた結果、処理胚では植物極側の F-actin 分布及び pH 分布の細胞 apical-basal 極性が弱まっていることが見出された。さらにその結果に基づき構築された数理モデルのシミュレーションから、この細胞骨格の乱れにより、原腸部分が外側に伸びるように胚が変形することが見出された。これらの結果から、H^+/K^+ イオンポンプ活性による細胞内 pH 制御と、それが制御する細胞骨格極性形成が、正常な原腸陥入において重要であることが示唆された。</p>			

第 III 部では、ウニ CTCF の機能解析より新たに見出された、CTCF の細胞分裂期終期における重要性について、考察がされた。まずモルフォリノアンチセンスオリゴ (MO) によりバフンウニ CTCF の翻訳を阻害すると、受精後約 20 時間で発生が停止することが見出された。次いで蛍光イメージング解析から、この時の多くの染色体は分裂期のような状態で凝縮しているが、抗リン酸化ヒストン H3 (Ser10) 抗体では染色されない事が見出された。このことから、各細胞は分裂終期で停止していると判断され、ウニ CTCF は分裂終期から間期への正常な移行に必要であることが示唆された。また公共データベース上の様々な生物種のシングルセル RNA-seq データの解析より、多くの生物種の CTCF が、ウニと同様の分裂終期での機能を持つことが予想された。

第 IV 部では全体の総括がなされた。

本論文では上記でも述べられたよう、多種多様な実験・理論融合的な手法により得られた結果に基づいて、考察が進められた。それ故に従来にない多様な新たな視点からの知見が多く得られていると評価できた。審査員より、第 II 部において数理モデルの結果と実験結果の繋がりにやや弱さがあること、また第 III 部において CTCF の転写阻害胚では表現型の変化が出なかったことに関する考察に弱さがあること、等いくつかの指摘を受けたが、それらは将来の課題であり、論文の完成度としては十分であると審査員全員一致で評価された。

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。