

学位授与記録簿（博士）

バイオサイエンス研究科

氏名	眞野 友裕
学位の種類	博士（バイオサイエンス）
授与年月日	2022年（令和4年）9月22日
学位授与の要件	本学学位規程第18条第1項該当者（学位規則第4条第1項）
学位論文の題名	全能性細胞で特異的に発現する Zbed3 の機能解析
審査委員 主査	中村 肇伸 教授
副査	齊藤 修 教授
副査	向 由起夫 教授

論文内容要旨

精子と卵子は次世代に遺伝情報を伝達するために最終分化した細胞であり、受精を経て胎盤を含むすべての細胞種に分化することのできる「全能性」と呼ばれる能力を再獲得する。研究室の先行研究において、*in silico* screening により、受精卵から桑実胚期までの全能性細胞で特異的に発現する遺伝子として Zbed3 (Zinc finger, BED domain containing 3) が同定された。本研究では、Zbed3 の生体内での機能を明らかにすることを目的として研究を行った。

Zbed3 タンパク質は着床前胚において4細胞期までは細胞間接着部位を除く細胞皮質下に局在し、8細胞期以降はその局在が細胞質へと変化することを明らかにした。また、Zbed3 ノックアウト胚の多くが不均等な割球を有する胚や割球の一部が断片化した胚が認められ、そのすべてで最初の卵割前後に発生が停止していた。この胚において、細胞骨格タンパク質である F-actin と α -Tubulin の細胞皮質下への局在が細胞質へと拡散しており、また受精卵の紡錘体形成時期において紡錘体の幅が広がり、染色体が不均一に並んでいることが明らかになった。さらに細胞小器官であるミトコンドリア局在においても異常が生じていることから、Zbed3 は細胞骨格制御を介して最初の卵割と細胞小器

官局在の決定に重要な機能を有することを明らかにした。また、Zbed3 タンパク質は卵子の形成過程で発現し、受精後は発現しない母性効果遺伝子であることも明らかにした。

Zbed3 タンパク質の細胞内局在から Sub-Cortical Maternal Complex (SCMC)との関連が示唆され、免疫沈降法により SCMC の構成タンパク質である Mater と相互作用することを明らかにした。また Zbed3 は SCMC の構成タンパク質と類似の表現型を示すことから、Zbed3 は SCMC の新規の構成タンパク質であり、SCMC と協調して働くことを明らかにした。

Zbed3 は培養細胞において Axin と相互作用することにより Wnt/ β -catenin シグナルを活性化することが報告されており、着床前胚においても Axin と関連してこのシグナルの活性化に関与することを明らかにした。また、ES 細胞においても Zbed3 は Wnt/ β -catenin シグナルの活性化に関与することを明らかにした。

論文審査結果要旨

本論文は、初期の着床前胚に特異的に発現する遺伝子として Zbed3 を同定し、その機能を解析したものである。この論文では、Zbed3 が着床前初期発生に必須の母性効果遺伝子であるとともに、SCMC (Sub-Cortical Maternal Complex)の新規構成成分であり、細胞骨格制御を介して、細胞の卵割、染色体の分配等に機能することを明らかにした。さらに、Zbed3 は Axin の細胞内局在を制御することにより、Wnt/ β -catenin シグナルを正に制御することを明らかにした。

本研究は、Zbed3 という機能未知であった遺伝子を発生工学的手法に加えて分子生物学的手法、生化学的手法を駆使してその機能を解明した点が評価できる。研究は緻密な計画に基づき遂行されており、実験データは明瞭であり、十分に信頼できるものであった。また、本論文の一部は査読付きの国際学術雑誌に発表されている。論文審査における口頭発表研究内容をわかりやすく解説するとともに、質問に対しても、ほぼ的確に回答していた。以上のことから、本論文が長浜バイオ大学の博士（バイサイエンス）の学位論文として相応しいものと判断した。