

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	Ding Yi
論文題目	Analysis of SUMO dynamics and functions during meiosis in oocytes		
(論文内容の要旨)			
<p>次世代に遺伝情報が正しく継承されるためには、配偶子が形成される過程である減数分裂において、染色体分配が正確に行われなくてはならない。減数分裂においては二回の染色体分配が起こり、減数第一分裂では相同染色体間の接着が解除されることで相同染色体が分配され、減数第二分裂ではじめて姉妹染色分体間の接着が解除されることで、正しい染色体分配が達成される。すなわち、減数第一分裂から第二分裂へ移行する間、姉妹染色分体間の接着を維持することは、配偶子に正確に染色体を分配するために必須である。減数第一分裂から第二分裂への移行期において、姉妹染色分体間の接着はセントロメアでのみ維持される。セントロメア接着の維持機構の一つとして、シュゴシンによる保護機構が知られている。しかしながら、シュゴシンは移行期の中で比較的早い時期にはセントロメアに局在するものの、比較的遅い時期 (Late anaphase I、Telophase I) には局在が検出されない。Late anaphase IおよびTelophase Iにおいてセントロメアにおける姉妹染色分体間の接着がどのように維持されているかは、ほとんど明らかになっていなかった。</p> <p>本研究において申請者は、マウス卵母細胞の減数分裂におけるSmall Ubiquitin-like Modifier (SUMO)の動態および機能の解析を行い、Late anaphase IおよびTelophase Iにおけるセントロメア接着の維持にはSUMOの働きが必要であることを示した。まず、マウス卵母細胞の減数分裂においてセントロメアに局在する因子としてSUMO E3リガーゼであるPIAS1を見出した。PIAS1と同様に、SUMO2/3もセントロメアに局在していた。PIAS1およびSUMO2/3のセントロメア局在は特にLate anaphase IおよびTelophase Iにおいて増強されていた。次に、PIAS1のドミナントネガティブ変異タンパク質をセントロメアに濃縮することでセントロメアSUMOを阻害すると、減数第一分裂から第二分裂の移行期において、セントロメアにおける姉妹染色分体間の接着が失われてしまうことを示した。続いて、セントロメアSUMOを阻害した卵母細胞ではシュゴシンのセントロメア局在が低下するものの、移行期の比較的早い時期におけるシュゴシン依存的な接着の保護はほぼ正常に起こることを示した。最後に、セントロメアSUMOの機能をLate anaphase IおよびTelophase Iにおいて回復させると、セントロメアにおける姉妹染色分体間の接着が移行期を通して維持されるようになることを示した。これらの結果から、セントロメアSUMOはLate anaphase IおよびTelophase Iにおいて姉妹染色分体間の接着の維持に必要であることが示された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

減数第一分裂から第二分裂への移行期におけるセントロメア接着の維持は、配偶子に染色体を正しく分配するために必須である。このセントロメア接着の維持の分子機構については、移行期の中でも比較的早い時期に働くシュゴシン依存的な機構がよく知られていたものの、比較的遅い時期(Late anaphase IおよびTelophase I)においてどのような分子がセントロメア接着維持に関わるかは、分かっていなかった。

申請者は本研究を通して、マウス卵母細胞においてLate anaphase IおよびTelophase Iにセントロメアで増加するSUMOがセントロメアの接着の維持に必要であることを示した。本研究は、減数分裂における染色体分配の根幹的な機構の一端を明らかにした点で、大きな意義がある。本研究より前には、減数第一分裂から第二分裂への移行期の比較的遅い時期におけるセントロメア接着の維持機構についてはほとんど理解されておらず、本研究はその分子機構の解明に向けた糸口を初めて与えたものとして位置づけられる。また、本研究による結果は、移行期の比較的遅い時期に染色体接着を解除しようとする因子が存在することを示唆しており、当該分野における新たな重要問題を提起したと言える。また、哺乳類卵母細胞において機能する機構であることを示したことは、ヒトでも同様な機構が存在する可能性を考えるうえで大きな意義がある。ヒト卵子は染色体数異常の頻度が高いことで知られ、その主要な原因の一つとして染色体接着の異常が指摘されている。今回、哺乳類卵母細胞における染色体接着の制御機構の一端を見出したことは、流産やダウン症などの先天性疾患の原因である染色体数異常が起こる原理の理解につながることで期待される。

本研究のアプローチは分子生物学的、細胞生物学的、生殖工学的な複合的な手法を用いた点で、独創的なものとして評価できる。具体的には、ライブイメージング、顕微細胞操作、変異型タンパク質の導入、定量的画像解析などが駆使されてはじめて成し得た研究と言え、申請者の研究手技の多様性と高い成熟度を示している。論文は論理的に構成され、実験手法の着想の経緯、手法の詳細、結果とその解釈が証拠に基づき記載され、本研究の結果を踏まえた考察や将来の展望が妥当性をもって言及されている。

以上のように、本論文は生命科学に関する高度で幅広い学識、専攻分野における優れた研究能力、そして生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見および概念が示されており、論理的かつ一貫性をもって記述されている。よって博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。平成30年7月9日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日