

論文審査の結果の要旨

氏名 伊藤 昌彦

本論文は3章からなり、第1章ではマウス初期胚における Jak2 の発現およびその局在、第2章では Jak2 の局在調節機構、そして第3章ではマウスの卵形成期における Jak2 の局在とその機能について述べられている。

第1章では、チロシンキナーゼの共通配列を用いてマウス初期胚で発現するチロシンキナーゼの探索を行い、Jak2 が未受精卵で多く発現していることが示された。また、抗 Jak2 抗体を用いた免疫染色の結果、Jak2 タンパク質は、マウスの初期胚および未受精卵において、分裂間期には核に、そして分裂期には染色体上に局在することが示された。これはサイトカインのシグナルを伝える主要なチロシンキナーゼが初期胚で発現していることを示した初めての報告であり、初期発生調節機構を理解する上で重要な知見といえる。またこれまで体細胞で知られている知見では、主に Jak2 は細胞膜上に局在してサイトカインのシグナルを転写因子 Stat を介して核へ伝えるというものであったが、本論文で示された核あるいは染色体への局在はこれまで知られていない新しい Jak2 の機能を示唆するものである。

第2章では、まず体細胞で Jak2 のシグナル伝達を活性化させるプロラクチンを添加しても Jak2 の核局在は変化しないことが示された。さらに Jak2 と蛍光物質との融合タンパク質を初期胚および培養細胞に導入することにより、Jak2 の核への局在が初期胚特異的に起こることが示された。また、この実験結果により、初期胚特異的な局在は Jak2 タンパク質自身が初期胚特異的な構造を取っているためではなく、初期胚中の何らかの因子が Jak2 の局在を調節していることが明らかとなった。そして、1細胞期の分裂期における Jak2 の局在変化、および核移植実験により、Jak2 の核への局在はクロマチン構造によって調節されていることが示唆された。

第3章では、クロマチン構造に関与する因子として DNA メチル化に注目し、卵形成過程におけるその変化と Jak2 の核局在変化との関連を調べた。その結果、始源生殖細胞では Jak2 は細胞質に局在し、その後減数分裂期に入って卵母細胞となり卵形成過程が進むにつれて Jak2 の核への局在が増加していくことが明らかとなった。この変化は DNA メチル化のものとよく一致しており、卵形成過程において

DNA メチル化と Jak2 の核局在には密接な関係があることが示された。これは、卵形成期においてチロシンキナーゼが機能していることを示唆する初めての報告であり、さらにクロマチン構造に関与するエピジェネティックな修飾の調節に Jak2 が関与することを示唆したものであり、卵形成機構に関して重要な知見を付与したといえる。

以上のように、本論文はいまだ不明な点が多い卵形成および初期発生の調節機構の解明に大きく寄与するものであると考えられる。

なお、本論文第1章は、中里款、鈴木智典、酒井仙吉、永田昌男、青木不学との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。