

論文審査の結果の要旨

氏名 長谷川 恵理

すべての動物種は次世代の個体を作るための細胞、生殖細胞を持つ。雄の精子と雌の卵子とが受精して行われる有性生殖は、親とは異なる新しい遺伝子のセットを持った個体をつくることができるという利点を持つ一方で、体細胞分裂から減数分裂への切り替えや、生殖細胞の性決定（精子になるか卵子になるかの運命決定）などの複雑な制御を必要とする。現在までに、この制御の中核をなすのは種々の RNA 結合タンパク質による mRNA の翻訳制御であることが、モデル生物における研究から示唆されている。本研究において学位申請者長谷川恵理は、分子生物学・遺伝学の代表的なモデル生物である線虫 *C. elegans* を用いて、保存された mRNA 結合タンパク質である CPEB (Cytoplasmic Polyadenylation Element-Binding) ファミリータンパク質による配偶子形成の制御メカニズムを解析した。学位論文では、「序」および「材料と方法」に続き、8 節からなる「結果」、「考察」、そして「結論」に分けて、得られた成果とその意義が述べられている。

先行する研究で、ヒト無精子症の原因遺伝子 *Deleted in Azoospermina (DAZ)* の *C. elegans* における相同遺伝子、*daz-1* が単離され、解析されていた。*daz-1* 遺伝子がコードする DAZ-1 タンパク質は体細胞分裂期と減数分裂初期の生殖細胞の細胞質に多く発現し、卵形成時の減数第一分裂の進行に必須である。本研究で申請者は two-hybrid スクリーニングにより、DAZ-1 と相互作用するタンパク質として線虫の 4 つの CPEB ホモログの一つ CPB-3 を得た。CPEB は多細胞動物において保存された RNA 結合タンパク質であり、主に poly(A)の長さを正に調節することで mRNA の翻訳を制御する。

抗 CPB-3 抗体を作製して抗体染色を行った結果、CPB-3 は胚発生期から成虫期にかけての生殖腺で発現しており、特に雌雄同体の生殖腺では、減数分裂初期の生殖細胞の細胞質で強い発現が観察された。また、免疫沈降実験では、線虫の細胞抽出液から CPB-3 タンパク質と DAZ-1 タンパク質とが共沈降することが確認された。さらに *cpb-3* 遺伝子の欠失変異体では野生型に比べて産卵数が減少しており、生殖細胞の増殖が不十分で減数分裂前期の進行も異常であった。すなわち、*cpb-3* 遺伝子は生殖細胞の増

殖と減数分裂の進行に重要であることが示された。

以上から、CPB-3 が DAZ-1 と相互作用し、卵形成において類似の機能を果たすことが示唆された。*cpb-3* 遺伝子と *daz-1* 遺伝子が協調的に機能するのか、それとも拮抗的に機能するのかを確かめるために、申請者は *cpb-3; daz-1* 二重変異体を作製した。*cpb-3; daz-1* 二重変異体は *cpb-3* 変異体または *daz-1* 変異体よりも重篤な生殖細胞の異常を示したことから、*cpb-3* 遺伝子は *daz-1* 遺伝子と協調的に機能していると考えられた。さらに、減数分裂の開始と進行を制御する既知の遺伝子経路と *cpb-3* との関係を検討したところ、*cpb-3; gld-3* 変異体はそれぞれの変異体では見られない相乗的な減数分裂の進行異常を示した。*gld-3* は *gld-2* とともに poly(A)の伸長因子として機能し、減数分裂を促進する。このことから、*cpb-3* 遺伝子は主に *gld-3* 遺伝子と重複した経路で、減数分裂の進行を促進していると考えられた。

得られた結果から、*C. elegans* の CPEB 相同タンパク質 CPB-3 が生殖細胞において配偶子形成の複数の段階を制御しており、特に減数分裂に関しては poly(A)伸長因子として機能する GLD-3 と平行した経路で減数分裂への進入・進行を促進することが明らかになった。また、CPB-3 は *C. elegans* の DAZ 相同タンパク質 DAZ-1 と協調的に機能していると考えられた。今後、CPB-3 の標的 mRNA を明らかにすることなどを通じて、RNA 結合タンパク質が協調して制御している動物の配偶子形成の分子機構の理解がさらに深まると期待される。

以上、長谷川恵理が明らかにした研究成果は、配偶子形成の分子機構の理解に対する重要な寄与であり、学位申請者の業績は博士（理学）の称号を受けるにふさわしいと審査員全員が判定した。なお本論文は辛島健、住吉英輔、山本正幸との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析およ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、長谷川恵理に博士（理学）の学位を授与できると認める。