



# HOKKAIDO UNIVERSITY

|                     |                                                                                                                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | Mechanisms regulating the translation and localization of cyclin B1 mRNA in zebrafish oocytes<br>[an abstract of dissertation and a summary of dissertation review] |
| Author(s)           | 高橋, 一樹                                                                                                                                                              |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                                                                               |
| Degree Name         | 博士(生命科学)                                                                                                                                                            |
| Dissertation Number | 甲第12731号                                                                                                                                                            |
| Issue Date          | 2017-03-23                                                                                                                                                          |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/65607">https://hdl.handle.net/2115/65607</a>                                                                                   |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/</a>                                           |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                                                                     |
| File Information    | Kazuki_Takahashi_review.pdf, 審査の要旨                                                                                                                                  |



## 学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士 (生命科学) 氏 名 高 橋 一 樹

|       |     |     |         |
|-------|-----|-----|---------|
|       | 主 査 | 教 授 | 山 下 正 兼 |
| 審査担当者 | 副 査 | 教 授 | 田 中 一 馬 |
|       | 副 査 | 教 授 | 勝 義 直   |
|       | 副 査 | 教 授 | 黒 岩 麻 里 |

### 学 位 論 文 題 名

Mechanisms regulating the translation and localization of *cyclin B1* mRNA in zebrafish oocytes  
(ゼブラフィッシュ卵母細胞におけるサイクリン B1 mRNA の翻訳と局在を制御する機構)

### 博士学位論文審査等の結果について (報告)

卵母細胞は卵黄等を蓄積して成長した後、減数分裂を第一前期で停止する。この時期のゼブラフィッシュ卵母細胞（未成熟卵）では、翻訳抑制されたサイクリン B1 mRNA が細胞質中に局在化し、ホルモン刺激でその翻訳が開始されることが、減数分裂再開（卵成熟）の引金となる。しかし、この現象に関わる mRNA の輸送、局在化、翻訳抑制・解除等の機構は不明な点が多い。

学位論文第 1 章では、まず、シヨ糖密度勾配超遠心法と質量分析法を用いて新規の翻訳制御蛋白質を複数同定した。その中から Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3 (IMP3) について詳細に解析し、以下の結果を得た。1) IMP3 は未成熟卵の動物極直下の細胞質にサイクリン B1 mRNA と共局在する、2) IMP3 は未成熟卵ではサイクリン B1 mRNA に特異的に結合しているが、成熟卵では結合していない、3) 未成熟卵で強制発現させた IMP3 は、サイクリン B1 mRNA と同様、動物極直下の細胞質に蓄積する、4) IMP3 の強制発現により、サイクリン B1 蛋白質の合成と卵成熟の進行に有意な遅れが生じる。以上の結果から、IMP3 はゼブラフィッシュ未成熟卵において、サイクリン B1 mRNA の翻訳抑制に寄与していることが示唆された。

IMP3 はアフリカツメガエル卵母細胞において植物極側への mRNA 輸送 (late pathway) に関わる。従って、ゼブラフィッシュ卵母細胞でのサイクリン B1 mRNA の動物極への局在化機構は、late pathway に類似することが示唆された。そこで第 2 章では、late pathway で主要な役割を担う Staufen1 のゼブラフィッシュでの挙動と機能を解析した。その結果、1) Staufen1 は卵成長・成熟を通じてサイクリン B1 mRNA と常に結合している、2) サイクリン B1 レポーター mRNA の動物極への局在化は、微小管重合阻害剤、抗 kinesin1 抗体、抗 Staufen1 抗体によって阻害される、3) late pathway において植物極側への mRNA 輸送に必要な配列 (VLE) は、ゼブラフィッシュでは動物極側への mRNA 輸送を引き起こす、などの事実が明らかとなった。これらの結果から、ゼブラフィッシュ卵母細胞におけるサイクリン B1 mRNA の動物極への局在化には、アフリカツメガエルの late pathway と同様、mRNA 結合蛋白質 (Staufen1) と微小管モーター (Kinesin1) の作用で、mRNA が微小管に沿って+端に向かって能動輸送されることが重要であることが判り、両種における輸送機構の保存性が示された。一方、両種で輸送方向が逆 (ゼブラフィッシュでは動物極、ツメガエルでは植物極) である点も示され、本機構の普遍性と種特異性が明確になった。

以上のように、本研究はゼブラフィッシュ卵母細胞におけるサイクリン B1 mRNA の翻訳と局在を制御する機構の一端を明らかにした。また、これがアフリカツメガエルでの mRNA 輸送機構と相同であることを証明し、本機構の進化的保存性を明らかにした。これらの成果は、母性因子として卵母細胞に蓄積された mRNA の翻訳制御機構のより深い理解に貢献するだけでなく、母性因子による複雑な発生分化の制御機構の包括的な理解にも大きく寄与するものである。

よって著者は、北海道大学博士 (生命科学) の学位を授与される資格あるものと認める。