



Title	Genetic analysis of phenotypes caused by deficiency in the development of neural crest-derived cells in the rat [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	王, 金曦
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第13726号
Issue Date	2019-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/76396
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Jinxi_WANG_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（獣医学）氏名：Jinxi Wang

審査委員	主査	教授	安居院	高志
	副査	教授	昆	泰寛
	副査	教授	木村	和弘
	副査	准教授	岡松	優子

学位論文題名

Genetic analysis of phenotypes caused by deficiency in the
development of neural crest-derived cells in the rat

（ラットにおける神経堤細胞由来細胞の発達の欠陥によりもたらされる
表現型の遺伝学的解析）

神経堤細胞は胚の成長の過程で神経管より背側に遊離してくる多能性幹細胞の一種で、胚の成長とともに様々な部位へ遊走し、様々な組織・細胞へと分化する。神経堤細胞の遊走・分化は複数の遺伝子の影響を受けており、このどれかが欠損あるいは変異を起こすと神経堤細胞の遊走・分化が阻害されることが知られている。申請者はラットにおいてこの神経堤細胞の遊走・分化が遺伝的に障害を受けているラットについて解析を行った。

第一章では、エンドセリンレセプタータイプ B (*Ednrb*) 遺伝子の欠損により腸管神経節細胞の形成が妨げられているヒルシュスプルング病モデルラットについて研究を行なった。これまでの研究から、同じ *Ednrb* 遺伝子の欠損を有していても、遺伝学的背景が異なるラット系統間では腸管神経節欠損の程度が異なることが示されていた。更にこの原因を追求した先行研究により、その程度の違いは第 2 染色体の特定の部位のハプロタイプに起因していることが提起されていた。そこで申請者は、重症例と同じハプロタイプを持つ近交系ラット（GK ラット）を見出し、このラットに変異 *Ednrb* 遺伝子を交配により導入した。その結果、変異 *Ednrb* 遺伝子をホモに有する GK ラットは胎生致死を呈することが判明した。このことから GK ラッ

トの遺伝学的背景下で *Ednrb* 遺伝子を欠損すると更に重症となり胎生致死となることが示唆された。

第二章では、*Kit* 遺伝子に変異を持ち、神経堤細胞由来のメラノサイトの発達異常に起因する頭巾斑被毛色の表現型を呈するラットについて解析を行った。同じ変異 *Kit* 遺伝子を有しながら、ラット系統によって有色部位に差が出ることから、この原因の解明を試みた。申請者は変異 *Kit* 遺伝子を有しながらも有色部位の少ない F344 ラットと有色部位の多い LEA ラットから F₂ 交雑子を作成し、これらのラットの背側部の有色被毛率を量的形質として quantitative trait locus (QTL) 解析を行った。その結果、第 17 染色体の上流部に有色比率をコントロールしている遺伝子座が存在することを明らかにした。

神経堤細胞の遊走・分化には様々な遺伝子が関与していることが明らかとなっているが、申請者の研究は更なる新規の遺伝子の存在を示唆するもので、今後の神経堤細胞の遊走・分化の研究においてその分子基盤の発展に大いに寄与するものである。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 Jinxi Wang 氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学研究科規程第 6 条の規定による本研究科の行う学位論文の審査等に合格と認めた。

