

# 論文審査の結果の要旨

氏名 福 嶋 悠 人

本論文は 2 章からなる。第 1 章はメダカ初期発生におけるヒストン修飾のリプログラミング動態を定量的・網羅的解析した結果について述べられている。生殖細胞の個性を受精後に消去し全能性・多能性を持つ胚を作る過程で、細胞の個性を担う要因の 1 つであるヒストン修飾は大規模に消去・再構成（リプログラミング）される。適切なリプログラミングは正常発生にとって重要なことが知られているため、どのように種々のヒストン修飾がリプログラミングされるかについては、脊椎動物全般で報告がある。初期発生様式が大きく異なる哺乳類とそれ以外の脊椎動物ではリプログラミング動態が大きく異なることが示唆されていた。しかし受精直後での変化については、これまで技術的に解析が難しかったため、哺乳類以外の脊椎動物での報告は限定的かつ断片的であった。また、哺乳類含め先行研究の手法は定量性に乏しく、ごくわずかしかな存在しない修飾を過大評価していた可能性があった。これらの理由から、脊椎動物全体でのヒストン修飾のリプログラミング動態の共通性・種特異性は不明であった。そこで論文提出者は、メダカを用いて受精後のヒストン修飾のリプログラミング動態をレファレンスクロマチン（ゼブラフィッシュ由来）を入れた解析法で、網羅的・定量的に評価した。その結果、程度の差はあるが、全てのタイプのヒストン修飾が受精後に消去を受けることが明らかとなった。この結果とこれまでの報告を総合すると、ヒストン修飾がゲノムワイドに消去されない哺乳類と異なり、哺乳類以外の脊椎動物では共通して修飾がゲノムワイドに消去されることが示唆された。同時に論文提出者は、リプログラミングの過程で完全には消去されないヒストン修飾があることを新たに発見し、これらの機能・メカニズムを明らかにした。さらに、他の生物と同じように魚類でもヒストン修飾の一部(H3K27me3)が生殖細胞から胚へと伝わる可能性が新たに示唆された。

第 2 章はメダカ受精卵を用いた *in vivo* エピゲノム編集技術の確立について述べられている。第 1 章ではヒストン修飾(H3K27me3)の世代間伝承の可能性が示唆されたが、正常発生胚で観察されるような内在的な H3K27me3 標的領域では DNA 塩基配列依存性を完全には排除できない。したがって、正常発生の観察だけでは生殖細胞での H3K27me3 蓄積と受精後胚での H3K27me3 蓄積の因果関係を示すのは困難である。そこで論文提出者は、実験的検証のために生殖細胞内で異所的・標的ゲノム領域特異的な H3K27me3 の導入が必要だと判断した。また H3K27me3 は転写抑制と関連することが知られているものの、これまでの先行研究では転写抑制が二次的に起こった可能性は否定できず、H3K27me3 蓄積と転写抑制の直接の因果関係は不明であった。これらの理由から、論文提出者は受精卵を用いた生体内 (*in vivo*) 標的ゲノム領域特異的な H3K27me3 導入を目指し、世界で初めてその技術を

確立した。また詳細な検証の結果、H3K27me3 を導入できないようなゲノム領域の特徴も明らかにし、この技術の応用可能性をより確かなものとした。さらに、これまで長い間議論があった H3K27me3 蓄積と転写抑制の直接の因果関係を検証できることを実際に受精卵でのエピゲノム編集を用いて示した点でも意義がある。

なお、本論文の第 1 章、第 2 章は、中村遼平・武田洋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（理学）の学位を授与できると認める。