

学位授与番号	乙第 1614 号
学位授与年月日	平成 18 年 2 月 1 日
氏 名	上野 将也
学位論文題目	PSF1 Is Essential for Early Embryogenesis in Mice (PSF1 はマウスの初期発生に必須である)
論文審査委員	主 査 教 授 善岡 克次 副 査 教 授 横田 崇 平尾 敦

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

幹細胞は分裂しながら様々な細胞に分化するが、分化を伴わない細胞分裂を行い自分自身の細胞数を維持している。このような性質から、すでに造血幹細胞は白血病の治療に用いられているが、幹細胞分裂を制御する分子機序の理解は進んでいない。我々は、造血幹細胞は高い分裂活性を保持しているが、分化した血液細胞はほとんど分裂しないことに着目し、サブトラクション法により造血幹細胞集団に特異的に発現する新規遺伝子*#e11* を単離した。この遺伝子のコードする予想アミノ酸の配列から本分子は酵母の *Psf1* (*Partner of Sld5*) のオーソログであることが判明した。本分子は酵母の DNA 複製の開始に必須の分子として同定されたが、哺乳類細胞での機能は不明であった。マウス成体組織では *PSF1* は精巣、骨髄、胸腺などの組織幹細胞が分裂と分化を盛んに行っている組織で発現が観察された。血液細胞では、*PSF1* は造血幹細胞と造血前駆細胞で特異的な発現が観察された。*PSF1* 欠損マウスを相同組換え法にて作成したところ、*PSF1* ヘテロ欠損マウスには明らかな異常はみられなかったが、*PSF1* ホモ欠損マウスは着床前後に致死である事が示唆された。致死の原因を詳しく解析する目的で、胚盤胞を回収して培養した。この培養系では内部細胞塊（全能性幹細胞）とトロフォブラストが分裂するが、*PSF1* ホモ欠損マウスの胚盤胞を培養すると、早期に内部細胞塊の DNA 複製が特異的に抑制され、アポトーシスが誘導されていた。従って *PSF1* ホモ欠損マウスは初期胚の内部細胞塊の DNA 複製が抑制されることで致死になることが示唆された。この表現型は *CDC45* 欠損マウスと類似しており、酵母では *cdc45* と *Psf1* が協調的に DNA 複製を制御していることから、マウスの細胞でも *PSF1* は *CDC45* と協調して機能していることが示唆された。今回の予備的実験では *PSF1* が DNA の分配にも関与している可能性や、幹細胞分裂での特異的機能が示唆されてきており、さらに *PSF1* の機能を詳細にすることで高等動物の特に幹細胞の複雑な分裂制御機構の解明につながると考察した。

以上、本研究はマウスの初期発生における *PSF1* の機能を詳細に解析し、幹細胞分裂における *PSF1* の機能を考察したはじめての論文であり、学位に値する重要な研究であると評価された。