

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

西島 千絵

主論文の題目

題目 Regulation of Preimplantation Embryo Development in Mice by FMS-Like Tyrosine Kinase 3 Ligand (FMS-Like Tyrosine Kinase 3 Ligand はマウスにおける着床前期胚の発育を調整する)

および

掲載誌 Journal of Mammalian Ova Research 2014; 31:(in press)

掲載・審査委員名

主査 鈴木 登
副査 力石 辰也
副査 清水 潤

[論文の要旨・価値]

良好着床前期胚の発育は生殖に必須の過程であり、生殖管より分泌される成長因子は、着床前期胚の発育に重要な働きを示す。FMS-like tyrosine kinase-3 (FLT3) は、コロニー刺激因子 1 受容体や c-KIT に関連したチロシンキナーゼ受容体として知られており、それらのリガンドと結合することで着床前期胚の発育を促進する。今回学位申請者はマウスを用いて着床前期胚の発育における FLT3 リガンド /FLT3 シグナルの役割を検討した。

方法・対象 実験には 25 日齢の B6D3F1 マウスを用いた。着床前期胚を得るために過排卵処理後に交配させ、卵管より 2 細胞期胚を回収し培養した。卵子、着床前期胚、卵管および子宮における FLT3 リガンドおよび FLT3 の mRNA 発現を解析した。統計方法は One-way ANOVA の後、ポストホックテストとして Fisher's PLSD を用いた。動物実験承認番号：1204007 号。

交配後の 2 日及び 4 日のマウス卵管および子宮において、FLT3 リガンドが発現していた。その特異的受容体である FLT3 は着床前期胚の全ての発育ステージで発現が認められ、特に 8 細胞期胚以降にその発現が増加した ($p < 0.05$)。FLT3 リガンドの着床前期胚における発現は、桑実期胚以降では認めなかった。着床前期胚の体外培養において、FLT3 リガンドは濃度依存性にその発育を促進した ($p < 0.05$)。FLT3 リガンドおよび FLT3 の抑制剤である TSC359 添加では孵化後胚盤胞期胚への胚発育は阻害された ($p < 0.05$)。FLT3 リガンドを添加した胚盤胞培養では内部細胞塊の総細胞数は対照群に対し有意な細胞増殖を伴っていた ($p < 0.05$)。一方、細胞死の抑制効果は認めなかった。PI3K 阻害剤である LY294022 の添加では FLT3 リガンドによる胚発育促進作用 ($p < 0.05$) と胚盤胞の細胞増殖促進作用 ($p < 0.05$) が抑制された。本研究により、基礎発生学上での FLT3 リガンドの初期胚に対する発育促進作用を明らかにしたのみでなく FLT3 リガンド/FLT3 シグナルを今後ヒトにおいて応用する事で新規胚培養液を開発して体外受精および胚移植における着床前期胚の最適な培養環境を作成を可能にする重要な発見であり、学位授与に値すると判断した。

[審査概要] 主査と副査 2 名に数名の陪席者の出席のもとで、2 月 5 日午後 6 時より教育棟 5 階セミナー室 6 で審査会が開催された。冒頭に 20 分間の分かりやすい PC を用いたプレゼンテーションがあり、その後、40 分程度で質疑応答を行った。FLT3 と血液・血管系幹細胞との関連、発現パターンの外細胞塊と内細胞塊との違いの有無、今回使用した FLT3 濃度の妥当性、FLT3 そのものが細胞接着能を持つのか、PMSG+hCG で排卵を誘発する理由など多彩な質問に対してほぼ適切な回答を行った。英文論文 (Growth factor expression and function in the human and mouse preimplantation embryo, Journal of Endocrinology) の和訳をよどみなく行いその読解力も十分と判断した。

(最終) 試験結果の要旨

[研究能力・学識等]

1) 専門的知識

本研究を実施するのに至った専門領域の知識、背景、および関連した領域の知識、本研究を実施する上での研究上の十分な知識を持っている。

2) 研究能力

本研究で用いられる実験手技に精通し、実際の実験の大部分を実施していることから、高い研究能力を持つ。

3) 発表能力

本研究の発表はPC プロジェクターを用いて、分かりやすく説明した。高い発表能力を持つ事が伺える。

4) 研究意欲

今後の明確な検討課題を持ち、今後この研究をさらに発展させたいとの希望を持っており、研究に対する意欲は十分に認められた。

5) 態度・人柄

研究発表、質疑応答を通じて審査における態度は誠実で謙虚であった。

礼儀正しく学位授与に値する人物と判断した。