



Title	マウス着床前胚のエピブラスト形成過程において胞胚腔の拡大とAMOTの分解は協調してYAPの核局在化を促進する
Author(s)	前田, 日向子
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/98699">https://doi.org/10.18910/98699</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

氏名（前田日向子）	
論文題名	マウス着床前胚のエピプラスト形成過程において胞胚腔の拡大とAMOTの分解は協調してYAPの核局在化を促進する (Blastocoel expansion and AMOT degradation cooperatively promote YAP nuclear localization during epiblast formation in preimplantation embryos)
論文内容の要旨 エピプラストは、すべての体細胞と生殖細胞に分化する多能性細胞の集団であり、着床直前の後期胚盤胞で観察される。エピプラストは二段階の細胞分化を経て形成される。胚はまず、栄養外胚葉と内部細胞塊に分化し、初期胚盤胞を形成する。その後、内部細胞塊の細胞が後期胚盤胞までにエピプラストと原始内胚葉に分化する。Hippoシグナル伝達経路とその下流にある転写共役因子のYAPは、それぞれの分化過程で重要な役割を果たす。一段階目の細胞分化ではYAPの細胞質局在が内部細胞塊の運命を促進し、二段階目の細胞分化ではYAPの核局在がエピプラストの形成に寄与する。エピプラスト形成過程において、内部細胞塊におけるYAPの局在が変化するメカニズムは不明である。本研究では、2つのメカニズムが関与していることを明らかにした。胞胚腔の拡大は核YAPシグナルの増加と相関しており、胞胚腔のサイズを操作すると核YAPレベルが変化した。胞胚腔の拡大は細胞質のF-アクチンの増加を介してYAPリン酸化を減少させた。このメカニズムと並行して、YAPは細胞の分化によっても制御される。細胞接着部位に存在し、Hippoシグナル伝達経路の構成要素であるAMOTの発現は、タンキラーゼを介してエピプラスト形成過程で徐々に減少する。内部細胞塊におけるSOX2の発現は、AMOTの発現抑制とYAPのリン酸化の減少に必要である。AMOTの発現を上昇させるとYAPリン酸化は増加し、核YAPシグナルが減少した。以上のことから、胞胚腔-細胞質F-アクチンとSOX2-AMOTの2つのメカニズムが協調してYAPのリン酸化を抑制し、エピプラスト形成過程にYAPの核局在を促進する。この2つの異なるメカニズムの協調が、頑強なエピプラストへの細胞分化に寄与している可能性が高いと考えられる。	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

	氏名 ( 前田日向子 )	
	(職)	氏名
論文審査担当者	主査 教授	佐々木 洋
	副査 教授	立花 誠
	副査 教授	甲斐 嵩 恵
	副査 教授	深川 竜郎

## 論文審査の結果の要旨

発生における細胞分化では細胞が様々なシグナルを受けて分化をするが、シグナル自身の制御機構については知見が少ない。前田氏は本論文において、マウス着床前胚の胚盤胞における多能性組織エピプラストの形成には Hippoシグナル経路の転写コアクチベーターYAPが核移行して転写因子TEADを活性化することが必要であるという先行研究に注目し、エピプラスト形成時にYAPが核移行する仕組みを解析した。YAPの核移行には、胞胚腔の拡大による物理的な力が細胞質のF-アクチンを増加させることでYAPを核移行させるという力学的な制御と、多能性因子 SOX2が発現することによる内部細胞塊の分化がHippo経路因子AMOTの分解を促進してHippo経路を抑制してYAPを核移行させるという細胞分化による制御の、2つの仕組みが協調的に働いていることを明らかにした。これらの研究成果は、着床前胚の細胞分化の制御機構について新規の知見を与える重要なものであり、博士の学位を授与するに値するものと認める。

なお、チェックツール“iThenticate”を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添えます。