







学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 725 号	氏名	Shaohong Lai
審査委員会委員		主査氏名	井原健二 
		副査氏名	上村尚人 
		副査氏名	黒川 竜紀 
<p>論文題目</p> <p>Effect of nonsense-mediated mRNA decay factor SMG9 deficiency on premature aging in zebrafish (ナンセンス mRNA 分解機構因子 SMG9 欠損はゼブラフィッシュの早期老化を誘導する)</p> <p>論文掲載雑誌名 Communications Biology</p> <p>論文要旨</p> <p>Purpose SMG9 is an essential component of the nonsense-mediated mRNA decay (NMD) machinery, a quality control mechanism that selectively degrades aberrant transcripts. Mutations in SMG9 are associated with heart and brain malformation syndrome (HBMS). However, the molecular mechanism underlying HBMS remains unclear.</p> <p>Methods To clarify the pathological relationship between HBMS and SMG9, we generated Smg9 null mutant zebrafish (smg9oi7/oi7) using CRISPR/Cas9 genome editing. Smg9oi7/oi7 zebrafish have a lifespan of approximately 6 months or longer, allowing the analysis of the in vivo function of Smg9 in adults in more detail.</p> <p>Results smg9oi7/oi7 zebrafish displayed congenital brain abnormalities and reduced cardiac contraction. Additionally, smg9oi7/oi7 zebrafish exhibited a premature aging phenotype. Analysis of NMD target mRNAs showed a trend toward increased mRNA levels in smg9oi7/oi7 zebrafish. Spermidine oxidase (Smox) was increased in smg9oi7/oi7 zebrafish, resulting in the accumulation of byproducts, reactive oxygen species, and acrolein.</p> <p>Discussion and conclusions The accumulation of smox mRNA due to NMD dysregulation caused by Smg9 deficiency leads to increased oxidative stress, resulting in premature aging.</p> <p>SMG9 は異常な mRNA を分解する NMD 機構の重要な構成要素であり、SMG9 遺伝子の変異は心臓および脳の奇形症候群 (HBMS) と関連する。本研究では、CRISPR/Cas9 を用いて Smg9 欠損変異ゼブラフィッシュを作成し、これらが先天的な脳異常、心臓収縮の低下、さらに NMD の調節不全が smox mRNA の蓄積を引き起こし、酸化ストレスを増加させ早期老化を招くことを明らかにした。この研究について、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

最終試験
の結果の要旨
~~学力の確認~~

審査区分 (課)・論	第 725 号	氏 名	Shaohong Lai
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	井原 健二 	
	副査氏名	上村 尚人 	
	副査氏名	黒川 竜紀 	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <p>背景</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 申請者は、以前の研究において、SMG9 はむしろ UPF1 のリン酸化を抑制し、結果として NMD 経路を抑制すると述べている。それらの先行研究は、<i>in vivo</i> または <i>in vitro</i> で行われたのか？ 2. 申請者は、<i>in vivo</i> における SMG9 と病態の「関係」を明らかにしたかったようだが、申請者が最初に設定した具体的な疑問や仮説は何だったのか？ 3. HBMS 患者に見られる SMG9 の遺伝子異常は、すべて機能喪失と関連しているのか？ 4. ゼブラフィッシュのナンセンス変異依存 mRNA 分解機構は哺乳類と同じなのか？ 5. ヒト SMG9 異常症の表現型としてゼブラフィッシュと同様の「早老症」なのか？ 6. SMG ファミリーの SMG1-8 について NMD における役割を説明してください。 7. SMG9 欠損ゼブラフィッシュとヒト患者では重症度に違いがあるか？ <p>結果と考察</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. SMG9^{oi7/oi7} をデザインした科学的根拠は何か？ 2. 申請者は他の変異も作製したのか？ また、患者における変異との類似性はあるのか？ 3. 患者において NMD は障害されていないとしながら、なぜ SMOX に注目したのか？ 4. SMOX の変化は最初から仮説としてあったのか？ 作成した魚で SMOX が増加する分子メカニズムに関して、現時点で考えられる仮説はあるのか？ 5. Smg9 欠損ゼブラフィッシュでは、心収縮関連タンパク質の発現は変わっていないのか？ 6. Smg9 変異ゼブラフィッシュでは、心臓のミトコンドリアもダメージを受けているのか？ 7. Smg9 欠損ゼブラフィッシュでは、肝臓に老化の表現型は現れなかったのか？ 8. ヒト患者で認められる心奇形の代わりにゼブラフィッシュモデルで心臓への影響を心拍数の変化で確認した根拠は何か。 <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 Shaohong Lai

論 文 題 目

Effect of nonsense-mediated mRNA decay factor SMG9 deficiency on premature aging in zebrafish

(ナンセンス mRNA 分解機構因子 SMG9 欠損はゼブラフィッシュの早期老化を誘導する)

要 旨

Purpose

SMG9 is an essential component of the nonsense-mediated mRNA decay (NMD) machinery, a quality control mechanism that selectively degrades aberrant transcripts. Mutations in SMG9 are associated with heart and brain malformation syndrome (HBMS). However, the molecular mechanism underlying HBMS remains unclear.

Methods

To clarify the pathological relationship between HBMS and SMG9, we generated

Smg9 null mutant zebrafish (*smg9^{oi7/oi7}*) using CRISPR/Cas9 genome editing.

Smg9^{oi7/oi7} zebrafish have a lifespan of approximately 6 months or longer, allowing the analysis of the in vivo function of Smg9 in adults in more detail.

Results

smg9^{oi7/oi7} zebrafish displayed congenital brain abnormalities and reduced cardiac contraction. Additionally, *smg9^{oi7/oi7}* zebrafish exhibited a premature aging phenotype.

Analysis of NMD target mRNAs showed a trend toward increased mRNA levels in *smg9^{oi7/oi7}* zebrafish. Spermidine oxidase (Smox) was increased in *smg9^{oi7/oi7}* zebrafish, resulting in the accumulation of byproducts, reactive oxygen species, and acrolein.

Discussion and conclusions

The accumulation of smox mRNA due to NMD dysregulation caused by Smg9 deficiency leads to increased oxidative stress, resulting in premature aging.