



Title	SRY遺伝子に依存しない性決定様式をもつ哺乳類種を用いた、新たな性分化疾患メカニズムの探索 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	平田, 由里絵
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第15913号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/92403">http://hdl.handle.net/2115/92403</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2847
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	HIRATA_Yurie_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称      博士（医 学）      氏 名 平田 由里絵

主査      教授      渡利 英道  
審査担当者 副査      准教授      前田 恵理  
副査      教授      近 藤 亨

### 学 位 論 文 題 名

*SRY* 遺伝子に依存しない性決定様式をもつ哺乳類種を用いた、  
新たな性分化疾患メカニズムの探索  
(Exploring new mechanisms of disorders of sex development  
using *Sry*-deficient mammalian species)

本研究は、*SRY* 遺伝子を持たないアマミトゲネズミにおける *Sox9* エンハンサーについてマウスとの比較解析を行い、ヒトやマウスでも存在する *Sox9* エンハンサーが、*SRY* 遺伝子を持たない種においても保存されており、エンハンサー活性を持つということを明らかにしたものである。

審査にあたり、副査の近藤亨教授から、アマミトゲネズミのオスで重複している領域ほどの遺伝子なのかという質問があった。申請者は、重複している領域は遺伝子間領域にあたり、エンハンサーが重複していると回答した。また、NR5A1 についてももう少し詳しく説明するように求められ、申請者は、NR5A1 は SF1 としても知られているタンパクで、性腺の発生に重要な転写因子であり、この変異は性分化疾患の原因となると説明した。次に、この研究の最終目的は何かという質問があった。申請者は、一般に性分化疾患患者の発生メカニズムの探索には患者のゲノム解析を行うことが多いが、実際のメカニズムから XX 性分化疾患患者に存在する遺伝子異常を明らかにするのが目的であると回答した。疾患治療につながるのかという質問には、治療法への応用は難しく、診断につながると考えられると回答した。最後に、性決定に関わる因子を発現調節するようなゲノム編集マウスは存在するのかという質問があり、申請者は質問の答えを持ち合わせていないと回答した。

ついで副査の前田恵理准教授より、Enh13 の後半 49 bp はヒトにおいても重要なのかという質問があり、申請者は本研究ではヒトの配列は詳しく解析していないが、ヒトの Enh13 後半 49 bp もマウスとは異なっているため、同様の働きは期待できないと回答した。また、アマミトゲネズミとマウスでの Enh13 の NR5A1 と SRY に対する応答性の差に、配列以外で影響を与える因子はあるかという質問があり、回答者は、生体内の反応とは異なることは予想されるが今回の実験系はプラスミドを使用した実験であり、結果の解釈としては配列以外の要因は考えづらいと回答した。その他、学位論文内のいくつかの誤字について指摘があり、申請者は学位論文を修正すると回答した。

最後に主査の渡利英道教授より、今回の研究で、NR5A1 と SRY への反応に影響する可能性がある三つの転写因子を共導入してアッセイを行わなかったのはなぜかという質問があった。申請者は、たとえ共導入しても、仮説通りにアマミトゲネズミの配列内に三つの転写因子のいずれかの binding site が存在しなければ、アッセイの結果は変わらないと予想さ

れるためアッセイを行わなかった。また実際にマウスの配列内に **binding site** が存在するかどうかを証明する実験については、今後の検討課題であると回答した。続いて、先ほどの近藤亨教授からの質問に追加して、この研究の最終目的として具体的にどのような疾患を考えているのかという質問があり、申請者は **SRY** 遺伝子を持たない **XX male** などと考えていると回答した。これに対して、そのような疾患患者の患者数は少なく実現は難しいのではないかという指摘があった。また、ヒトの **SOX9** エンハンサーについての研究の報告はあるのかという質問があり、申請者は過去に行われた報告があると回答した。それに対して学位論文においては、ヒトの **SOX9** エンハンサーの研究の結果についても考察に記載すべきではないかという指摘があり、申請者はその旨記載すると回答した。さらに、学位論文と基礎論文とで、アマミトゲネズミに関する略語が異なっていることに関して、記載を統一すべきではないかという指摘があり、申請者は学位論文を修正すると回答した。

この論文は、アマミトゲネズミにおける *Sox9* エンハンサーの活性についてだけでなく、マウスにおいて **SRY** と **NR5A1** による *Sox9* エンハンサーの発現誘導にそれらの転写因子の **binding site** 以外の配列が影響している可能性があることを示した。アマミトゲネズミは **SRY** 遺伝子を持たないユニークな性決定様式に従っているが、アマミトゲネズミの性決定メカニズムをヒトに当てはめることで、ヒトにおける性分化疾患の新たなメカニズムの解明につながることを期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。