



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on regulatory mechanisms at the testis-specific Tcam1/TCAM1P gene locus in mouse and human [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	栗原, 美寿々
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第11840号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/58753
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Misuzu_Kurihara_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（**生命科学**） 氏 名 栗 原 美 寿 々

	主 査	准 教授	木 村 敦
審査担当者	副 査	特任教授	清 水 隆
	副 査	教 授	山 下 正 兼
	副 査	教 授	加 藤 敦 之

学 位 論 文 題 名

Studies on the regulatory mechanisms at the testis-specific *Tcam1/TCAM1P* gene locus in mouse and human

（マウスとヒトにおける精巣特異的遺伝子 *Tcam1/TCAM1P* の発現調節機構に関する研究）

博士学位論文審査等の結果について（報告）

遺伝子発現の調節は生物が生きていくうえで極めて本質的な重要事象であり、古くから多くの研究者がさまざまな観点で研究を行ってきた。しかし、高等動物における遺伝子発現調節は非常に複雑で多様性があり、さらに多くの研究を積み重ねていく必要がある。著者はマウスとヒトの精巣特異的に発現する *Tcam1/TCAM1P* 遺伝子に注目して、その発現調節機構の解明に挑んだ。その結果、マウスの精母細胞特異的に機能する新規のエンハンサー配列の同定に成功したが、同時にこのエンハンサーが別の遺伝子のプロモーターとしても機能する dual promoter-enhancer (DPE)であることを発見した。また、ヒト *TCAM1P* は偽遺伝子化していることが知られているが、著者はヒトにおいても DPE 活性が保存されているもののその性質が異なることも発見した。これらの成果は、遺伝子発現調節機構における新しいメカニズムを明らかにしただけでなく、転写調節機構の進化というあまり解析が進んでいない事象についても重要な知見をもたらすものである。

本研究では、まずマウス *Tcam1* 遺伝子の発現パターンの詳細な解析を行い、この遺伝子が精母細胞特異的に活性化されることを示した。そして、その調節配列の候補として種を超えて保存された conserved noncoding sequence (CNS)と呼ばれるゲノム配列を 6 つ同定し、さらにエピジェネティックな解析によってエンハンサーとして機能しうる配列 (mCNS1) を同定し

た。次に、mCNS1 が実際に精母細胞特異的なエンハンサー活性を持つことを、培養細胞を用いた一連の詳細な解析によって示した。また、著者は mCNS1 が *Smarca2* 遺伝子と新規の精巣特異的 long noncoding RNA (lncRNA) のプロモーターとしても機能することを明らかにし、mCNS1 が DPE であることを示した。この成果は、哺乳類で初めて DPE を詳細に解析した研究となり、分子生物学分野において大きなインパクトを持つものである。また、減数分裂過程における大きな謎の 1 つ「精母細胞において多くの遺伝子が一過的に活性化されるメカニズム」を解明するうえでも極めて有用な知見であると評価でき、生殖生物学の分野においても重要な研究成果となった。

本研究で著者はヒトにおける解析も行った。マウスでは細胞接着タンパク質をコードする *Tcam1* 遺伝子がヒトでは偽遺伝子化していることが知られていたので、まずは *TCAM1P* 遺伝子の発現解析を行った。その結果、ヒト *TCAM1P* 遺伝子が精巣特異的に発現するものの、減数分裂における発現時期がマウスとは違うことが明らかになった。そして mCNS1 に相当するヒトのゲノム配列 hCNS1 の DPE 活性を検証したところ、hCNS1 が確かに DPE 活性を保持することがわかったが、その性質が mCNS1 とは違うことも明らかになった。そこで、5 種の哺乳類の CNS1 配列を比較して進化過程を検証した結果、CNS1 の性質の変化は *TCAM1* 遺伝子の偽遺伝子化よりも前に起きていたことが明らかになった。これらの成果は、ヒトにおいても DPE が機能することを示唆すると同時に、偽遺伝子の進化とその転写調節機構に関して重要な知見をもたらすものであり、分子生物学やゲノム科学の分野の発展に大きく貢献するものである。

以上のように著者は、哺乳類の転写調節機構について、十分に深い知見を得ることに成功し、科学の発展に確実に貢献したとすることができる。よって著者は、北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。