



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on nuclear receptors in reptiles with temperature-dependent sex determination [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	岡, 香織
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第11838号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/58795
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Kaori_Oka_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 岡 香 織

審査担当者	主 査	准教授	勝 義直
	副 査	特任教授	高橋 孝行
	副 査	教 授	山下 正兼
	副 査	准教授	黒岩 麻里

学 位 論 文 題 名

Studies on nuclear receptors in reptiles with temperature-dependent sex determination
(温度依存的性決定機構を持つ爬虫類の核内受容体に関する研究)

博士学位論文審査等の結果について（報告）

脊椎動物の性決定は「遺伝子」支配と「環境」支配に大別される。ほ乳類における SRY 遺伝子の同定・単離を皮切りに様々な動物から性決定を支配する「遺伝子」が単離され性決定の詳細な分子機構解析が進んでいる。しかし「環境」によって支配されている性決定のメカニズムは未だ不明な点が多い。著者は、「温度」という「環境」によって性決定が支配（温度依存的性決定）されている爬虫類を材料として、どのように「温度」が性を決定しているのかという問題に取り組んだ。本研究成果は、環境に支配される性決定のメカニズムの解明に繋がるだけでなく、脊椎動物の内分泌学分野および毒性学分野において大きなインパクトを与えるものとして評価できる。

環境による性の決定は何が引き金になるのだろうか？著者は、爬虫類の場合は「温度が体内ストレスの原因となる」と仮定し、それに応答する核内受容体に着目した。ストレスは生体内にホルモン分泌をもたらす。いわゆるストレスホルモンはホルモン依存的な核内受容体と相互作用して標的遺伝子の転写を制御することによりストレスに応答する。そこで、ストレスホルモンの受容体である糖質コルチコイド受容体（GR）とそのパラログである鉱質コルチコイド受容体（MR）の遺伝子単離に取り組んだ。その結果、爬虫類であるアメリカワニからそれぞれ1種類の GR と MR の遺伝子（cDNA）の単離に成功した。さらにホルモンに対する応答性や発現解析を行った。また他の生物の GR や MR との構造比較、ホルモン応答

性の比較を行っている。これら遺伝子単離と機能解析は、これまで爬虫類での報告はなく世界に先駆けた報告であり、爬虫類のストレス応答と内分泌の研究分野にとって非常に有用な研究成果を提供し高く評価できる。

さらに温度依存的な性決定との関連を調べている。これまでの報告からオスになる胚の生殖腺では抗ミュラー管ホルモン遺伝子 (AMH 遺伝子) の発現が上昇することが判明している。そこで、著者はストレス応答ホルモンの受容体と AMH 遺伝子の発現制御の関連を調べた。その結果、GR は AMH 遺伝子の発現を制御する可能性を示唆する結果を得ることができた。その制御機構は、AMH 遺伝子のプロモータ領域と GR の直接的な相互作用による発現抑制機構と GR と AMH 遺伝子発現に関与する SOX9 という転写因子とのタンパク質間相互作用による AMH 遺伝子発現の活性化機構の両方に関与するという興味深い内容であり、本研究の価値を大きく高めるものである。

爬虫類を含めた脊椎動物は外界から様々な化学物質の侵入を受けている。それら化学物質の受容体の一つとして、アリル炭化水素受容体 (AhR) という核内受容体の一つが知られている。野生のワニでは様々な化学物質の影響で本来オスになる温度で処理した胚がメスになり、メスになる温度で処理した胚がオスになることが報告されている。著者は、温度による性決定の経路に AhR が関与すると仮定しワニから AhR およびそのパートナー因子である Arnt の遺伝子単離を試みた。その結果、3 種類の AhR 遺伝子と 2 種類の Arnt 遺伝子の同定と cDNA 単離に成功した。これは爬虫類では世界で初めての報告である。さらに、単離した AhR と Arnt を使った化学物質の感受性を解析するアッセイ系の立ち上げを成し遂げた。これによって、3 種類の AhR 遺伝子と 2 種類の Arnt 遺伝子の組み合わせによって化学物質の感受性が異なることを明確に示すという爬虫類に限らず全ての脊椎動物の内分泌学そして毒性学の分野に強烈なインパクトを与える成果をあげた。残念ながら AhR-Arnt が直接性分化に関連する遺伝子の発現制御を行う証拠を得ることができなかったが、今後詳細な解析を進めるための重要な鍵となる遺伝子を手に入れたことになり、世界的に見ても高く評価できる。

以上のように著者は、爬虫類の内分泌学の分野にとって非常に重要な知見を提供する研究成果をあげている。また温度依存的な性決定機構の解明にとって重要な足がかりとなる研究結果を得ることに成功し、生物学の発展に大きく貢献していると判断する。これらの研究成果から、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があるものと認める。