



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on the mechanism of spermatocyte-specific gene activation by enhancer and long noncoding RNA during mouse spermatogenesis [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	佐藤, 優衣
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第13167号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70048
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yui_Satoh_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 佐 藤 優 衣

	主 査	准 教授	木 村 敦
審査担当者	副 査	教 授	勝 義 直
	副 査	教 授	黒 岩 麻 里
	副 査	准 教授	小 谷 友 也

学 位 論 文 題 名

Studies on the mechanism of spermatocyte-specific gene activation by enhancer and long noncoding RNA during mouse spermatogenesis

（マウス精子形成におけるエンハンサーと long noncoding RNA による精母細胞特異的遺伝子活性化メカニズムに関する研究）

博士学位論文審査等の結果について（報告）

精子形成は有糸分裂を行っている精原細胞が減数分裂によって精細胞となり、精子変態というプロセスを経て精子となる過程である。精子形成はその重要性から何十年にもわたり多くの研究者がさまざまな観点から研究を進めてきたが、いまだに全容解明には至っていない。著者は、精子形成において残されている謎の 1 つとして「減数分裂過程での一次精母細胞における転写活性化メカニズム」の解明に挑んだ。一次精母細胞は精子形成において極めて多くの遺伝子が転写活性化されて重要な機能を発揮する時期である。著者は一次精母細胞で特異的に活性化する遺伝子が 3 つ並んだマウス 9 番染色体上の *Prss/Tessp* 遺伝子クラスターをモデルとして解析を行った。その結果、2 つのエンハンサー活性を持つ配列と 2 つの新規な精巣特異的 long noncoding RNA (lncRNA) を発見し、このうち 1 つのエンハンサーと 1 つの lncRNA が協働してクラスター中の *Prss42/Tessp-2* 遺伝子の転写活性化を行うことを明らかにした。これらの成果は、精子形成への理解を進める重要な知見をもたらすものである。

本研究では、まず *Prss42/Tessp-2* 遺伝子の下流から精巣特異的に転写される新規の lncRNA-*HSVIII* を発見した。この lncRNA は生殖細胞で多く発現し、一次精母細胞では核内にあることから、*Prss/Tessp* クラスター遺伝子の転写調節を行う可能性を検討した。その結果、lncRNA-

HSVIII に転写される領域を含む 5.8 kb のゲノム配列がエンハンサーとして *Prss42/Tessp-2* プロモーターを活性化することがわかった。さらに詳しく調べると、*lncRNA-HSVIII* は *Prss/Tessp* 遺伝子クラスターの調節には関与しない可能性が高い一方で、*lncRNA-HSVIII* 配列の上流と下流の配列がどちらもエンハンサー活性を示すことがわかった。2000 年頃には、精巣の減数分裂過程での転写活性化にはエンハンサーの関与は少ないと考えられていたが、近年の研究がそれをくつがえしつつあり、本研究の成果も減数分裂におけるエンハンサーの必要性を支持するものとなった。また、*lncRNA-HSVIII* の転写産物については、その分布が一次精母細胞の核内から二次精母細胞と精細胞の細胞質へと変化することを明らかにし、減数分裂において複数の機能を持つ重要な *lncRNA* であることを示唆した。

本研究では、次に *Prss44/Tessp-4* 遺伝子下流からも新規の *lncRNA* を発見した。この *lncRNA* も生殖細胞の核に存在することがわかったため、*Prss/Tessp* クラスター遺伝子の調節を行うのか検証した。その結果、この *lncRNA* は精巣生殖細胞において *Prss42/Tessp-2* プロモーターに結合してその活性を上昇させることがわかった。さらに、上述したエンハンサーのうち *lncRNA-HSVIII* 下流のエンハンサーとは協働することができることも明らかにした。これらの成果は精巣の減数分裂における *lncRNA* の機能を解明した数少ない例となり、*lncRNA* とエンハンサーの関係性についても新たな知見を与えるものである。

以上のように著者は、精子形成における転写活性化機構と精巣 *lncRNA* 機能について、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。