HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Informatics studies on the sex chromosome evolution in genus Tokudaia, focusing on the X chromosome inactivation mechanism [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	MATIZ CERON, Luisa Fernanda
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第16106号
Issue Date	2024-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/93295
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Luisa_Matiz_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　Matiz-Ceron Luisa

審査担当者	主査	教 授	黒 岩　麻 里
	副査	教 授	木 村　敦
	副査	助 教	吉 田　郁 也
	副査	助 教	水 島　秀 成

学 位 論 文 題 名

Informatics studies on the sex chromosome evolution in genus *Tokudaia*,
focusing on the X chromosome inactivation mechanism
(X 染色体不活性化に焦点をあてたトゲネズミ属における性染色体進化の研究)

博士学位論文審査等の結果について（報告）

哺乳類は非常に安定した XX/XY 型の性染色体をもつがゆえに、X 染色体を２本もつメスと、１本しかもたないオスの間で、X 染色体上の遺伝子量に２倍の差が生じてしまう。そこで哺乳類では、メスの体細胞において、２本ある X 染色体のうち一方を不活性化して、オスとの遺伝子量を補償する「X 染色体不活性化」メカニズムを進化の過程で獲得している。一般的な哺乳類においては、X 染色体不活性化がうまく生じないと、その細胞は致死となってしまうことから、哺乳類において X 染色体不活性化は大変重要な生命現象であることが知られている。

XX/XY 型の性染色体は、哺乳類において広く保存されているが、日本固有のトゲネズミ属はユニークな性染色体をもつ。本属は３種から構成されるが、そのうち２種において Y 染色体が消失し、雌雄ともに X 染色体１本のみの XO/XO 型である。残りの１種は、XX/XY 型の性染色体であるが、一対の常染色体が性染色体に融合することで、比較的最近に獲得された新しい性染色体領域をもつ。著者は、このユニークな性染色体を持つトゲネズミ属において、X 染色体不活性化のメカニズムがどのように進化しているかを明らかにすることを目的として、X 染色体不活性化に主要にはたらく 9 種類の遺伝子 (*Cdx4*, *Chic1*, *Tsx*, *Xist*, *Tsix*, *Jpx*, *Ftx*, *Rlim*, *Slc16a2*) が存在する X 染色体不活性化中心 (X inactivation center, Xic) について、本属のゲノム情報を用いた情報解析を行った。

第１章では、Xic のゲノム配列と遺伝子オーダーを、トゲネズミ属３種とマウスで比較した。その結果、すべての遺伝子が同じオーダーで Xic 中に保存されていたが、XO 型種において一部の遺伝子と遺伝子間領域に変異が見られた。そこで、dot-plot 解析を行った結果、XO 型種において、*Xist* 遺伝子配列の欠失および *Jpx* と *Ftx* の遺伝子間領域に逆位と欠失が確認された。

第２章では、第１章の結果を踏まえ、すべての種において、各遺伝子のエクソン、イントロン構造を決定し、比較した。その結果、タンパク質をコードしている遺伝子は、どの種においても保存されていた一方で、ンパク質をコードしない non-coding RNA 遺伝子は、本属特有の構造を持つ遺伝子が確認された。また、XO 型種では、X 染色体不活性化に主要に働く *Xist* 遺伝子の複数の機能的リピート配列に欠失が生じており、XO 型種の *Xist* 遺伝子は機能破綻を起こしていることが示唆された。また、RNA-seq データを用いて、各遺伝子の TPM 値を計算することにより、RNA の発現量比較を行った。その結果、*Xist* 遺伝子は XO 型種で発現しておらず、X 染色体不活

性化が全く生じていないことを明らかにした。

第３章では、ゲノム中に変異をもたらす要因となる転移因子に着目し、本属３種のＸ染色体ゲノム中の転移因子配列について解析した。さらに特に蓄積の多い転移因子配列を同定し、Xic 付近への分布を確認した。

以上の結果より、トゲネズミ属では、Y 染色体と X 染色体１本を失い XO/XO 型となることにより、X 染色体不活性化を起こす必要がなくなり、実際に生じていないことをゲノム、RNA などの分子レベルで実証した。さらに、X 染色体１本となることで、転移因子を介したＸ染色体上への変異の蓄積が加速化したことも示唆された。以上の考察や結論は、General discussion の章において、述べられている。

これを要するに、著者は、哺乳類のＸ染色体不活性化の進化について新知見を得たものであり、性染色体の進化研究分野の進展に貢献するものである。

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。