



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on the Sox9 gene regulation through the testis-specific enhancer in the Amami spiny rat (<i>Tokudaia osimensis</i>), an XO/XO mammal
Author(s)	光川, 祥一郎
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第16603号
Issue Date	2025-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16603
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98213
Type	doctoral thesis
File Information	Shoichiro_Mitsukawa_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 光 川 祥 一 朗

審査担当者	主査	教 授 黒 岩 麻 里
	副査	教 授 木 村 敦
	副査	准教授 水 島 秀 成

学 位 論 文 題 名

Studies on the *Sox9* gene regulation through the testis-specific enhancer in the Amami spiny rat
(*Tokudaia osimensis*), an XO/XO mammal
(アマミトゲネズミにおける精巣特異的エンハンサーを介した *Sox9* 遺伝子制御の研究)

博士学位論文審査等の結果について (報告)

ほとんどの有胎盤哺乳類において、性は Y 染色体上の SRY/Sry 遺伝子により決定される。SRY は NR5A1 と共に *Sox9* の発現を誘導し、未分化生殖腺を精巣へと分化させる。一方、奄美大島固有種アマミトゲネズミ (*Tokudaia osimensis*) は、Y 染色体および Sry を欠く XO/XO 型でありながらオスが存在する特異な例である。本種では、Sry 非依存的に *Sox9* を活性化する性決定機構が存在すると考えられている。

先行研究により、*Sox9* の約 440 kb 上流に 17 kb 単位の重複領域が存在し、オスのみがヘテロで保有していることが判明した。この中に含まれる *tosEnh14* は、マウスでも精巣特異的エンハンサーとして機能し、*Sox9* 発現を促進することが示されている。ただし、既知の転写因子 NR5A1 では *tosEnh14* 活性は上昇せず、未知の因子の存在が示唆されていた。

以上の背景を踏まえ著者は、*tosEnh14* を介して *Sox9* の発現を制御する因子の同定を目的として研究を行い、以下の 2 章構成で学論文を執筆した。

1. 成体精巣における制御因子の探索

研究対象であるアマミトゲネズミは天然記念物であるため、代替としてマウス精巣を用いて、*tosEnh14* に結合する因子を質量分析で解析した。275 個の候補遺伝子の中から、DNA 結合能や転写活性を基に候補を絞り、RCOR3 が *tosEnh14* と特異的に結合することを確認した。RCOR3 を強制発現した COS-7 細胞では、2 コピーの *tosEnh14* でのみエンハンサー活性が有意に上昇した。さらに、RCOR3 をノックダウンした細胞では活性上昇が見られず、RCOR3 単独では制御に不十分である可能性が示された。

2. 胎児生殖腺における制御因子の探索

性決定時期直後の胎児生殖腺由来タンパク質を用いて同様の解析を実施した結果、174 個の候補を同定。GO 解析および RNA-seq により、7 つの遺伝子が性決定直後に発現しており、そのうち 5 つは *Sox9* と同様に精細管様に局在することが明らかとなった。これらは胎児期における *Sox9* 制御に関与する可能性があると考えられる。

本研究では、発生段階の異なる精巣から *tosEnh14* を制御する異なる因子を同定し、*Sox9* の精巣特異的発現が複数の転写因子により段階的に制御される可能性を示した。また、Y 染色体を持たないアマミトゲネズミにおいて、マウスにも保存された遺伝子が新たに性決定因子として機能を獲得していることを示す初めての知見である。以上より、著者は博士 (生命科学) の学位授与にふさわしいと認める。