

論文審査の結果の要旨

氏名 大嶽 茂雄

本論文は「成体生殖腺における性分化関連遺伝子の発現動態の解明」を主たる論点とし、ウズラを動物モデルとして行った研究内容である。論文は、要旨、序論、方法、結果そして討論を独立した章として構成されている。研究成果では「成体精巣における性分化関連遺伝子の発現」、「AMH 受容体の同定と発現」そして「TGF- β スーパーファミリー情報伝達系」を主たる論点とし、成体の精巣で多くの性分化関連遺伝子の発現が光周期によって制御され、AMH 情報伝達系に関わっていることについて、論議している。

生殖腺は生殖に必須の器官であり、雄の精巣、雌の卵巣はそれぞれ性特異な配偶子とホルモンを産生する。このような違いは発生初期における生殖腺の性分化を通して決定されるが、近年になって性分化関連遺伝子が成体の生殖腺でも発現し何らかの生理的役割をもっている可能性を示す論文が発表されるようになった。性分化関連遺伝子は多くの転写因子と液性因子が含まれ、ネットワークを成して機能している。しかし、従来の研究は一つの遺伝子に着目した研究のみで、成体の生殖腺での発現が生理学的な意味があるかは、未解明のままであった。このことから、論文提出者は多くの性分化関連遺伝子の発現動態を同時に調べることで、性分化関連遺伝子のネットワークに観点をおいた発現解析を行うことを本研究の出発点としている。性分化関連遺伝子の発現動態を効率よく捉えるためには、生殖腺の変化が大きく、短い期間で可逆的に起こる動物種を用いることが重要だと考え、ニホンウズラを研究モデル動物として採用している。

研究内容では最初に、成体の精巣での性分化関連遺伝子の発現が短日処理によってどのように変化するかを解析している。その結果、転写因子の中では、SF1・WT1・SOX9・GATA4・DAX1 の発現量が短日処理の精巣で増加し、FOXL2 の発現量は減少、そして DMRT1 の発現に変化はなかった。液性因子では AMH・PTGDS・WNT4 の発現量が増加し、FGF9・RSPO1 の発現には変化はみられなかった。液性因子の中では AMH の発現量が多く、その変動も最も大きかった。引き続き、ウズラの AMH プロモーター部位の解析を行い、哺乳類で AMH の発現を促進することが知られている SF1・SOX9・WT1・GATA4 の推定結合配列の存在を

明らかにしている。これらの結果は、性分化関連転写因子は成体の精巣においても AMH の発現制御に関与しており、AMH が液性因子として精巣機能に寄与していることを強く示唆する結果であった。また、長日処理に伴う精巣の発達段階での研究結果は、AMH の発現と精子形成に高い関連性があることを示唆している。TGF- β スーパーファミリーの因子は精子形成に重要な役割をもっていることから、AMH を含む TGF- β スーパーファミリーの各因子とその受容体の発現の変動も詳しく解析している。AMH は SMAD1/5/8 を介して TGF- β と協調的にはたらき、inhibin や follistatin と共に activin シグナルを抑制することで、精原細胞の増殖や分化の抑制に関与していることが示唆された。

これまでの成体の生殖腺における性分化関連遺伝子の研究は、単一因子に対する解析がほとんどであり、「性分化関連遺伝子のネットワーク」という観点からの研究はなかった。本研究は、日長条件で精巣機能が劇的に変化するウズラを用い、様々な性分化関連遺伝子の発現を同時に解析した新たな観点からの研究であり、その結果、精巣機能の変化に伴って多くの性分化関連遺伝子の発現が同時に変動していることを初めて明らかにした。そして、AMH が他の TGF- β スーパーファミリーの因子と共に、精子形成に関与していることを強く示唆する結果も得ている。論文で示されたこれらの研究成果は「成体の生殖腺における性分化関連遺伝子の意義」を理解する上で大変重要な知見であり、論文提出者の研究成果は博士（理学）の学位を受けるにふさわしいと判定した。

なお、本論文は、朴民根との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。