OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Transcriptional Repression of reaper by Stand still Ensures Female Germline Development in Drosophila
Author(s)	松井, 将也
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/105271
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　松　井　　将　也　）	
論文題名	Transcriptional Repression of *reaper* by Stand still Ensures Female Germline Development in *Drosophila* （Stand stillによる*reaper*転写抑制を介した、ショウジョウバエ雌性生殖系列の維持機構）

論文内容の要旨

Apoptosis is essential for tissue morphogenesis and the maintenance of cellular integrity throughout development. To ensure reproductive success, apoptotic cell death is tightly regulated to balance germline cell number and preserve germline quality. However, the molecular mechanisms governing apoptotic susceptibility in germline cells remain poorly understood.

In this thesis, I characterize *stand still* (*stil*) as a female germline-specific regulator of apoptosis in Drosophila. Loss-of-function mutants of *stil* result in an almost complete depletion of germline cells, caused by apoptotic cell death through transcriptional upregulation of the pro-apoptotic gene *reaper* (*rpr*). Genome-wide profiling revealed that Stil associates with upstream regions of *rpr*, and reporter assays in S2 cells confirmed that its N-terminal BED-type zinc finger directly represses *rpr* expression. In contrast, the uncharacterized C-terminal region plays a central role in nuclear co-localization within germline cells. Notably, even in the absence of *stil*, undifferentiated female germline cells exhibit resistance to apoptosis. Analysis of published chromatin datasets indicates that the *rpr* locus adopts a closed, H3K9me3-enriched chromatin configuration in these cells, consistent with a Stil-independent mechanism of transcriptional repression.

My findings uncover two complementary mechanisms that protect the female germline from *rpr*-dependent apoptosis: Stil-mediated transcriptional repression, which functions in both undifferentiated and differentiated germline cells, and a chromatin-based silencing mechanism that operates exclusively in undifferentiated cells. Collectively, this work highlights how lineage-specific transcriptional and epigenetic programs cooperate to safeguard germline integrity and secure reproductive success in Drosophila.

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名（　松井　将也　）		
	（職）	氏　名
論文審査担当者		
主 査	教授	甲 斐 歳 恵
副 査	教授	深 川 竜 郎
副 査	教授	立 花 誠
副 査	教授	佐 々 木 洋

論文審査の結果の要旨

本博士論文は、ショウジョウバエ雌性生殖系における *stand still*（*stil*）の機能を体系的に解明した研究である。申請者はまず、*stil*変異体で雌性生殖細胞がほぼ消失するという顕著な表現型に着目し、その原因が pro-apoptotic 因子 *reaper*（*rpr*）の異常な活性化に伴うアポトーシスであることを明確に示した。さらに、*stil* と *rpr* の遺伝的関係を検証し、二重変異体で生殖細胞形成が回復することから、*stil* 欠損による表現型の主要因が *rpr* の亢進であることを実証した。続いて、DamID 解析により、Stil が *rpr* 遺伝子領域に結合し、その転写を直接抑制していることを突き止め、生殖細胞維持における転写レベルでの細胞死抑制機構を明らかにした。さらに、生殖幹細胞では *stil* 変異下でもアポトーシスが誘導されない点に着目し、未分化幹細胞では *rpr* 遺伝子座がヘテロクロマチン化され転写が静止していることを示した。これにより、生殖幹細胞とその娘細胞で細胞死抑制の様式が異なるという階層的モデルが提示され、生殖系列の恒常性維持に関する理解が大きく前進した。

以上の研究成果は、Stil を介した転写制御と、分化段階特異的なクロマチン状態の双方が生殖細胞の生存を支えるという新たな概念を提示するものであり、学術的独創性・新規性ともに高く、博士学位授与に値する内容と認める。

申請者の研究成果は Review Commons において 3 名のレビュアーから評価を受け、指摘に基づく full revision をすでに完了し、国際誌へ投稿済みである。

なお、iThenticate 2.0 による剽窃スコア算出、および引用漏れ・二重投稿等のチェックは完了していることを申し添える。