



Title	Transcription factors, CREM and Tisp40 act in concert in post-meiotic transcriptional regulation
Author(s)	永森, 一平
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47221
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名 なが 永 もり 森 いっ 一 べい 平

博士の専攻分野の名称 博 士 (理 学)

学 位 記 番 号 第 2 1 3 3 8 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 19 年 3 月 23 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当

生命機能研究科生命機能専攻

学 位 論 文 名 Transcription factors CREM and Tisp40 act in concert in post-meiotic transcriptional regulation.
(精子形成過程における二つの転写因子、Tisp40, CREM による転写機構の解明)

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 野 島 博

(副査)

教 授 仲 野 徹 教 授 近 藤 寿 人

論 文 内 容 の 要 旨

A) 研究背景

精子形成において転写因子である CREM が重要な因子であることはすでに 10 年前に報告されているにも関わらず、その詳細な分子機構は不明である。CREM の標的遺伝子探索も含めて、半数体精子細胞における分化過程を解明するために、我々は半数体精子細胞で特異的に発現誘導される遺伝子を 153 種単離し、Transcript induced in spermiogenesis ; *TISP* と名付け、下記の 3 つのテーマを中心に解析を行ってきた。

B) 申請者が得た結果

1) 精子形成における CREM の標的探索。

CREM 欠損マウス由来の精巣を用いて、半数体特異的に発現する 80 種の *TISP* 遺伝子群のうち、54 種の *TISP* 遺伝子が CREM によって直接、あるいは間接的に転写されていることを明らかにした。これらの *TISP* 遺伝子が CREM によって直接に転写制御を受けているかどうかを明らかにするために、CREM 標的遺伝子の一つである半数体特異的 bZip 型転写因子 Tisp40 の詳細なプロモーター解析を行った。その結果、*TISP40* プロモーター中に二つの CRE 配列が存在し、その一つが Tisp40 の転写誘導に必須であることを明らかにした。

2) Tisp40 の機能解析。

通常、Tisp40 は小胞体膜に結合しており、プロテアーゼによる切断後に核内に移行する。そして、核内において、Tisp40 は CREM とヘテロダイマーを形成し、CRE 配列と強く結合する。この時、Tisp40-CREM ヘテロダイマーは、単に CRE 配列に結合して転写を制御するのではなく、ヒストン H3.3 特異的シャペロンである HIRA (Histone regulatory) をリクルートしていることが明らかになった。さらに、Tisp40 ホモダイマーは小胞体ストレス応答に関与していることが知られている unfolded protein response element を介した転写を制御していることを見出した。

3) *TISP40* 欠損マウスの作製・解析。

TISP40 欠損マウスを作製し、解析を行ったところ、この精巣において、小胞体ストレス特異的 Caspase である Caspase12 が活性化されていた。しかし、Caspase12 の下流分子である Caspase9 や、小胞体ストレスによって生じるとされている GSK3 β の脱リン酸化や、p53 の不活性化は認められなかった。一方で、精子形成過程後期で生じるべきヒストンの除去に遅延が生じ、HIRA の CRE 配列への結合が劇的に減少していた。

上記の結果から、1) 精巣における小胞体ストレス応答は、これまで報告されている体細胞や培養細胞のものとは異なり、アポトーシスが生じにくくするような特殊化した機構が存在する、また、2) 精子形成過程においては、HIRA が発生段階特異的に CRE を中心に配置されることが、他のヒストンが正確に除去されるために必要である、という新しい可能性を提示することができた。

論文審査の結果の要旨

申請者は学位研究として精子形成過程、特に減数分裂終了後の半数体における分化過程の研究を行ってきた。精子細胞はその成熟過程において、減数分裂終了後にクロマチンが非常に強固に濃縮されることが知られている。それに関わらず、多くの仮説と期待を持って半数体特異的な転写因子である Tisp40 を研究テーマに選択した申請者のチャレンジ精神は評価に値するものである。

申請者は非常に多くの結果を得ており、この進展速度も充分、評価に値するものである。その中でも、成熟した精子細胞から体細胞性の Histone が完全に除去されるために Tisp40 が重要な役割を担っていることを *TISP40* ノックアウトマウスの解析から示した点は注目すべき知見だと言える。

申請者が研究者として更なる高みへ昇るためにはまだまだ多くの点で改善すべき点が残されている。しかしながら博士課程の大学院生としては上記の理由から合格点を与えることが出来、学位の授与に値するものと考え。