

Title	Sohlh2 affects differentiation of KIT positive oocytes and spermatogonia
Author(s)	豊田, 秀一
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49960
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	豊田秀一
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 22575 号
学位授与年月日	平成21年1月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学位論文名	<i>Sohlh2</i> affects differentiation of KIT positive oocytes and spermatogonia (<i>Sohlh2</i> 遺伝子は、KIT 陽性卵母細胞・精原細胞への分化に関与する)
論文審査委員	(主査) 教授 宮崎 純一 (副査) 教授 仲野 徹 教授 木村 正

論文内容の要旨

[目 的]

転写因子、液性因子、あるいはエピジェネティックな遺伝子発現制御の解明は、組織・細胞の分化メカニズムを理解する上で重要である。しかしながら、転写因子を中心とした精子形成・卵形成における生殖細胞の分化メカニズムは、未だ不明の点が多い。そこで我々は、そのメカニズムの一端を明らかにすべく、精巣・卵巣特異的に発現するbHLH型蛋白質SOHLH2に注目し、その機能解析を行った。

[方法ならびに成績]

まず、抗SOHLH2抗体を作製し、SOHLH2蛋白質の精巣、卵巣における局在を調べた。その結果、精巣では、未分化型精原細胞(A_s, A_{pr}, A_{a1})および分化型精原細胞の核に、卵巣では、原始～一次卵母細胞の核に、それぞれSOHLH2蛋白質の発現を認めた。

次に、生体内におけるSOHLH2蛋白質の役割を調べるために、*Sohlh2* knockout (以下、K0)マウスの作製を行ったところ、*Sohlh2* K0マウスは雌雄ともに不妊であった。*Sohlh2* K0マウス精巣では、分化型精原細胞(KIT陽性精原細胞)を認めず、*Sohlh2* K0マウス卵巣でも、KIT陽性卵母細胞への分化が障害され、一次卵胞の形成を認めなかった。すなわち、*Sohlh2* K0マウスでは、精巣・卵巣ともに、KIT陽性生殖細胞への分化が障害されていた。

次に精子形成・卵形成が障害される原因を探るために、精子形成・卵形成に関与する遺伝子の発現パターンを調べた。その結果、*Sohlh2* K0マウス精巣では、*Sohlh1*, *Kit*, *Sox3*, *Ng3*等の、*Sohlh2* K0マウス卵巣では、*Sohlh1*, *Kit*, *Nobox*, *Figla*, *Zp1*, *Zp2*, *Zp3*, *Gdf9*, *Pou5f1*等の転写産物の発現低下を認めた。そして、これらの遺伝子の多くが、そのプロモーター領域にE-box (bHLH型転写因子が結合する遺伝子配列)を有していた。

興味深いことに、これらの表現型は、SOHLH2蛋白質と局在が類似する、もう一つの生殖細胞特異的bHLH型転写因子SOHLH1をコードする*Sohlh1*遺伝子のK0マウスの表現型と同様であった。bHLH型転写因子は、ヘテロダイマーを形成し、標的遺伝子を制御することが知られているが、実際、SOHLH2とSOHLH1はヘテロダイマーを形成することが示された。

[総 括]

以上の結果より、*Sohlh2*遺伝子は、生殖細胞の分化に関わる遺伝子群の上位に位置し、*Sohlh1*遺伝子とともに、それらの遺伝子を制御する転写因子ネットワークの中心的役割を担っていると考えられた。

論文審査の結果の要旨

転写因子を中心とした精子形成・卵形成における生殖細胞の分化メカニズムは、いまだ不明の点が多い。本研究は、精巣・卵巣特異的に発現するbHLH型転写因子SOHLH2をノックアウトすることにより、生殖細胞分化における転写制御ネットワークの一端を明らかにした。すなわち、精子形成・卵形成において、SOHLH2は、これとアミノ酸配列が類似するbHLH型転写因子SOHLH1とヘテロダイマーを形成し、E-boxを有する精子形成・卵形成遺伝子群を制御することにより、KIT陽性生殖細胞への分化、そして、それに引き続く精子形成・卵形成を進行させていく、と考えられる。今後、本研究を基にして、*Sohlh2*, *Sohlh1*, *Kit*との関連性、そして、これら遺伝子の発現制御メカニズムを明らかにすることにより、初期精子形成・卵形成における転写制御ネットワークが解明されることが期待され、学位に値するものと認める。