



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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49960">https://hdl.handle.net/11094/49960</a>
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。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

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 2 2 5 7 5 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 affects differentiation of KIT positive oocytes and spermatogonia</i> (Sohlh2 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

## [ 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。

## 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、KO)マウスの作製を行ったところ、Sohlh2 KOマウスは雄雌ともに不妊であった。Sohlh2 KO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 KO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 KOマウスでは、精巣・卵巣とともに、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 KOマウス精巣では、Sohlh1, Kit, Sox3, Ngn3等の、Sohlh2 KOマウス卵巣では、Sohlh1, Kit, Nobox, Figla, Zpl1, 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KO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。