

Title	Samd7, a photoreceptor-specific PRC1 component, regulates terminal differentiation of retinal photoreceptor cells
Author(s)	久保, 竣
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76392
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論 文 内 容 の 要 旨

氏 名 (久 保 竣)	
論文題名	Samd7, a photoreceptor-specific PRC1 component, regulates terminal differentiation of retinal photoreceptor cells (視細胞特異的なPRC1構成因子であるSamd7は網膜視細胞の最終分化を制御する)
論文内容の要旨 網膜は眼球の後方に位置し、外界からの光情報を感知する中枢神経系の組織である。網膜視細胞は入力された光を電気信号へと変換する役割を担っている。視細胞には、暗所視を司る桿体視細胞と明所視や色覚を司る錐体視細胞の2種類が存在しており、それぞれのサブタイプではオプシンやトランスデューシンなど光受容に関連する複数のサブタイプ特異的な遺伝子の発現が厳密に制御されている。このようなサブタイプ特異的な遺伝子発現は、Otx2 や Crx、Nr1 を含む複数の転写因子の組み合わせにより制御されていると考えられている。一方で遺伝子発現を制御するメカニズムとして、エピジェネティックなメカニズムを介した遺伝子発現制御機構も研究がされており、視細胞において桿体と錐体視細胞の各サブタイプのエピジェネティック修飾のパターンには明確な違いが存在していることが明らかとなっている。しかし視細胞において桿体、錐体視細胞のサブタイプ特異的なヒストン修飾状態の差を生み出す具体的な因子やメカニズムは、これまで明らかにされていない。 そこで私は、網膜視細胞の分化、成熟におけるエピジェネティックな遺伝子発現制御メカニズムを明らかにするため、視細胞特異的に発現し、SAM ドメインを持つ蛋白質 Samd7 に着目して研究を行い、Samd7 が視細胞サブタイプ特異的な遺伝子の発現をエピジェネティックな機構により制御していることを明らかにした。 Samd7 欠損マウス網膜を用いた免疫組織化学染色やマイクロアレイ解析の結果、Samd7 欠損マウスでは、S-オプシンを始めとした複数の錐体視細胞特異的な遺伝子の発現が上昇し、反対に複数の桿体視細胞特異的な遺伝子の発現は減少していることが明らかとなった(図1)。また、Samd7と相互作用する因子としてポリコーム抑制複合体1 (PRC1)に必須の構成因子であるPhc1/2/3が同定された。PRCはエピジェネティックに標的遺伝子の発現を抑制することが既に知られている。ChIP-qPCRを行った結果、Samd7 欠損マウス網膜ではS-オプシンを含むSamd7 欠損マウス網膜で発現が上昇していた複数の遺伝子において抑制性のヒストン修飾であるH3K27me3とH2AK119ubが減少していた。これらの研究により、Samd7が桿体視細胞において網膜特異的なPRC1構成因子として機能し、標的遺伝子のH3K27me3やH2AK119ubのレベルを上昇させることで遺伝子発現を制御していることが明らかとなった。 また、Samd7 と同様に視細胞特異的に発現し、Samd7 と相同性の高い SAM ドメイン蛋白質 Samd11 も存在しており、Samd11 もエピジェネティックな遺伝子発現制御に関与していることが考えられる。Samd11 欠損マウスや Samd7/11 同時欠損マウスを用いた研究により、網膜における Samd11 の機能と Samd7 との関連について明らかにした。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (久 保 峻)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教 授	古川 貴久
	副 査	教 授	小布施 力史
	副 査	准教授	橘木 修志
論文審査の結果の要旨 本論文は、網膜視細胞のサブタイプである桿体視細胞、錐体視細胞の分化、成熟過程において、これまで知られていた複数の転写因子による遺伝子の発現制御機構に加えて、エピジェネティックな機構による遺伝子発現制御メカニズムが重要な働きをしていることを明らかにしたものである。 視細胞の中で、桿体視細胞は暗所での視覚をつかさどり、錐体視細胞は色覚や明所での視覚をつかさどる。それぞれの視細胞サブタイプではオプシンやトランスデュシンなど光受容に関連する複数のサブタイプ特異的な遺伝子の発現が厳密に制御されており、サブタイプ特異的な遺伝子発現の制御は視細胞の生存や視覚機能のために重要な役割を果たす。過去の研究では視細胞の各サブタイプでエピジェネティックの状態が異なることが知られていたが、それを制御する具体的な因子やメカニズムは知られていなかった。本論文では視細胞特異的に発現している <i>Samd7</i> と <i>Samd11</i> に着目して研究を行い、<i>Samd7</i> 欠損マウスを用いた解析により、<i>Samd7</i> 欠損マウスでは複数の錐体視細胞特異的な遺伝子の発現が上昇していることが明らかになった。また <i>Samd7</i> や <i>Samd11</i> がポリコーム抑制複合体 1(PRC1)に必須の構成因子である <i>Phc2</i> と相互作用していることを明らかにした。PRC1 はエピジェネティックに遺伝子発現を制御していることが既に知られている。さらに ChIP-qPCR により、実際に <i>Samd7</i> 欠損マウス網膜では遺伝子発現が上昇していた遺伝子において H3K27me3 や H2AK119ub といった抑制性ヒストン修飾のレベルが減少していた。また、<i>Samd7</i> と相同性の高い <i>Samd11</i> についても解析を行い、<i>Samd7</i> と <i>Samd11</i> が協調して働き、<i>Samd7/11</i> 同時欠損(DKO)マウスの網膜ではクロマチンの高次構造が変動していることを明らかにした。 本研究により、エピジェネティックに遺伝子発現を制御する網膜特異的な因子を初めて明らかにし、エピジェネティックな遺伝子発現制御やクロマチン高次構造が視細胞のサブタイプ特異性を確立するうえで重要な働きをしていることを明らかにし、神経科学、生物科学に寄与するところが大きい。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。			