



Title	CRISPR/Cas9-based genome editing in mice uncovers 13 testis- or epididymis-enriched genes individually dispensable for male reproduction
Author(s)	孫, 江
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/82103
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
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	SUN Jiang (孫 江)
論文題名 Title	CRISPR/Cas9-based genome editing in mice uncovers 13 testis- or epididymis-enriched genes individually dispensable for male reproduction (CRISPR / Cas9によるゲノム編集を用いたマウス精巣または精巣上体で高発現する13の遺伝子機能解析)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 Developing a safe and effective male contraceptive remains a challenge in the field of medical science. Molecules that selectively target the male reproductive tract and whose targets are indispensable for male reproductive function serve among the best candidates for a novel non-hormonal male contraceptive method. 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 Due to extreme similarities between human and mouse genomes, the mouse has been serving as a powerful model organism for studying human diseases for decades. To determine the function of these genes in vivo, mutant mice carrying disrupted testis- or epididymis-enriched genes were generated by zygote microinjection or electroporation of the CRISPR/Cas9 components. In this study, we generated 11 knockout mouse lines bearing large deletions in the target loci (i.e., 4921507P07Rik, Allc, Fam229b, Fscb, Iqca, Lelp1, Spata24, Hdgfl1, Tmem97, Lrcol1, and Tmem114) and two mutant mouse lines carrying indel mutations (i.e., Cabs1 and Eddm3b). Among these 13 genes of interest, C7orf31 (ortholog of 4921507P07Rik in human), ALLC, CABS1, FAM229B, FSCB, IQCA, LELP1, SPATA24, HDGFL1, and TMEM97 show testis-enriched expression in human, whereas EDDM3B, LRCOL1, and TMEM114 were predominantly expressed in human epididymis. Male fecundity was determined by consecutively pairing knockout males with wild-type females and comparing the fecundity of wild-type controls. Phenotypic analyses of testis appearance and weight, testis and epididymis histology, and sperm movement were further carried out to examine any potential spermatogenic or sperm maturation defect in mutant males. 〔総括(Conclusion)〕 In this study, we uncovered 13 testis- or epididymis-enriched evolutionarily conserved genes that are individually dispensable for male fertility in mice. Owing to their dispensable nature, it is not feasible to use these targets for the development of a male contraceptive.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) SUN Jiang (孫江)				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	孫江 正人	署 名
	副 査	大阪大学教授	三木 裕明	署 名
	副 査	大阪大学教授	山口 安孝	署 名

論文審査の結果の要旨

本研究は精巣もしくは精巣上体特異的に発現する13遺伝子に着目し、遺伝子改変マウスを用いて哺乳類における機能解析を試みたものである。

一. 13遺伝子 (4921507P07Rik, Al1c, Cabs1, Fam229b, Fscb, Hdgf11, Iqca, Lelp1, Spata24, Tmem97, Eddm3b, Lrcoll, Tmem114) の欠損 (KO) を作製し、交配試験を行った結果、いずれも野生型マウスと同等の妊孕性を示した。

二. さらにこれらの遺伝子改変マウスについて組織学的解析、体外受精試験などの詳細解析を実施したが、野生型との間に有意差は認められなかった。

以上、本論文は遺伝子改変マウスを用いて13遺伝子が雄性生殖路特異的に発現するにも関わらず、単独欠損では妊孕性に影響しないことを明らかにした。雄性生殖メカニズムの基礎的知見を与えるだけでなく、13遺伝子が不妊症診断や避妊薬開発の対象に相応しくないことを示すものであり、博士 (医学) の学位授与に値するものと認める。