

# 論文審査の要旨及び担当者

| 報告番号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ① 乙 第 | 号 | 氏 名 | 中 島 龍 介 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---|-----|---------|
| <p>論文審査担当者 主 査 生理学 岡 野 栄 之</p> <p>システム医学 洪 実 分子生物学 塩 見 春 彦</p> <p>産婦人科学 田 中 守</p> <p>学力確認担当者： 審査委員長：洪 実</p> <p>試問日：平成29年 1月30日</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       |   |     |         |
| <p>(論文審査の要旨)</p> <p>論文題名：JMJD1C Exhibits Multiple Functions in Epigenetic Regulation during Spermatogenesis<br/>(JMJD1Cはマウス精子形成過程に伴うエピジェネティックな制御において多彩な機能を有する)</p> <p>発生分化全般で遺伝子発現制御に関わるヒストン脱メチル化酵素の一種であるJMJD1Cの機能解明を目的として作出されたノックアウトマウスのホモ変異体は、<i>Jmjd1C</i>の初期胚からの幅広い発現にも拘らず、精子形成のみに異常を示した。異常の現れた減数分裂後期と精子幹細胞の自己複製時の2点を調べた結果、JMJD1CがMDC1およびHSP90を脱メチル化することでこれらの減数分裂後期における機能に貢献し、また幹細胞の長期的維持には一定量の<i>Oct4</i>発現が必要であり、これに<i>Jmjd1C</i>との相互作用が不可欠である可能性が示唆された。</p> <p>審査では、ヒストン-プロタミン置換とJMJD1Cの機能の関連性について問われた。明瞭なプロタミンの減少は見られなかった一方、置換の上流のMOFによるH4K16アセチル化修飾が顕著に減少したことから、JMJD1Cはこれらの因子の量的制御よりもむしろ質的な制御に関わると回答された。表現型が精子形成のみに現れる理由を問われた。精巣以外の組織では他の脱メチル化酵素による代用が可能だが、精子形成特有の核リモデリングにおけるJMJD1C機能は例外だと推測されると回答された。HSP90のメチル化について、部位・定量比較の有無・生理的意義を問われた。メチル化部位はLys残基であり、定量的な変化が再現できており、生理的にはHSP90自体の活性化あるいは共役因子結合能獲得に必要なだと類推されると回答された。先行論文のNull変異マウスとの表現型の違いの理由を問われた。表現型は実は同一であり、本研究で新たに見出された異常は解析方法の違いから先行研究では見逃されていた可能性が考えられると回答された。<i>Jmjd1C</i>ホモ変異による、卵形成や排卵などの雌における異常の有無を問われた。ホモ変異雌は正常に発育し、交尾・出産が可能であり、明瞭な異常は見られないと回答された。減数分裂期における異常の有無を問われた。減数分裂期に來たした異常が、減数分裂後期に顕著に現れている可能性も十分に考えられると回答された。高解像度でのJMJD1Cの核内局在について問われた。核に対する免疫染色の結果、精母細胞および精子細胞の両方の核にその局在が認められたと回答された。胎生期の生殖巣における<i>Jmjd1C</i>発現およびホモ変異による異常の解析と、雄性生殖細胞のみに異常が起きる機構解明への発展について問われた。胎生期における詳細な解析は未実施だが、性決定に異常が見られる同族遺伝子の<i>Jmjd1A</i>ノックアウトマウスの表現型には系統差が知られており、<i>Jmjd1C</i>についても遺伝的背景によってホモ変異による異常の重症度や出現時期・領域が変化する可能性が考えられると回答された。</p> <p>以上、本研究には検討すべき課題を残すものの、JMJD1Cが複数の局面で別個の機能を担うことを明らかにした点において非常に有意義な研究であると評価された。</p> |       |   |     |         |