

DNA methylation and gene expression dynamics during spermatogonial stem cell differentiation in the early postnatal mouse testis

久保, 直樹

<https://hdl.handle.net/2324/1654700>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



(別紙様式2)

氏 名	久保 直樹			
論 文 名	DNA methylation and gene expression dynamics during spermatogonial stem cell differentiation in the early postnatal mouse testis			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	伊藤 隆司
	副 査	九州大学	教授	林 克彦
	副 査	九州大学	教授	江藤 正俊

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

哺乳類の雄性生殖細胞の形成過程においては、新生仔期に前精原細胞から精原細胞が形成され、これらの精原細胞には、成獣後も継続的に作られる精子の供給源となる精原幹細胞が多く存在する。この幹細胞形成過程における詳細な全ゲノムDNAメチル化解析はこれまでに報告されていなかった。

申請者らは、出生直後の前精原細胞と、新生仔初期の精原幹細胞を多く含む未分化精原細胞、およびそこから分化した精原細胞を用いて、次世代シーケンサーによるDNAメチル化と遺伝子発現のゲノムワイド解析を行ない、以下の点を明らかにした。

1. これらの生殖細胞すべてにおいて、がん細胞や胎盤細胞と共通するような広汎な低メチル化領域が存在すること
2. 前精原細胞においては、通常CpG配列のみに起こるメチル化が非CpG配列に高度に蓄積していること
3. 前精原細胞においては、脱メチル化の中間体である5ヒドロキシメチルシトシンも蓄積して特徴的な分布を示すこと
4. 成獣の精原幹細胞では報告されていなかったメチル化変化領域 (DMR) が、幹細胞分化や精子形成に重要な遺伝子の近傍に集積して多数存在すること
5. 上記DMRにはSOXファミリー転写因子の結合モチーフが有意に濃縮されること

以上の結果は、新生仔の精原幹細胞の形成と分化の過程における全ゲノムレベルでの詳細な DNA メチル化および遺伝子発現の解析に基づいて、成獣期の精原細胞とは異なる新生仔期に特徴的な変化を明らかにしたものであり、この方面の研究に新たな知見を加えた意義あるものと考えられる。

本論文についての試験においては、まず研究目的・方法・実験結果などについて申請者に説明を求めた。続いて、各調査委員が専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行なったが、いずれについても概ね満足すべき回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。