

Switching of dominant retrotransposon silencing strategies from posttranscriptional to transcriptional mechanisms during male germ-cell development in mice

井上, 晃太

<https://doi.org/10.15017/1931763>

出版情報 : 九州大学, 2017, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

(別紙様式2)

氏名	井上 晃太
論文名	Switching of dominant retrotransposon silencing strategies from posttranscriptional to transcriptional mechanisms during male germ-cell development in mice
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 加藤 聖子

論文審査の結果の要旨

哺乳類のゲノムには数百万コピーのレトロトランスポゾンが存在しており、そのうちの一部は転移活性をもつ。マウスの前駆精原細胞では、PIWI 結合小分子 RNA (piRNAs) がレトロトランスポゾンの転移を抑制してゲノムを変異から防いでいる。piRNA の作用機構としては、RNA 切断による転写後調節と DNA メチル化による転写調節の2つが知られているが、雄性生殖細胞の発生においてどちらが主に働くのかは不明のままであった。この点を明らかにするため、申請者らは、piRNA 生成が障害される *Pld6/Mitopl*d ノックアウトマウスおよび新規 DNA メチル化が障害される *Dnmt3l* ノックアウトマウスを用いて、雄性生殖細胞発生過程における DNA メチル化と RNA 発現について次世代シーケンサーによる網羅的解析を行った。さらに、新生 RNA の定量、切断 RNA 末端のプロファイリングおよびダブルノックアウトマウスを用いた詳細な RNA 解析を行った。その結果、前駆精原細胞では、レトロトランスポゾン発現の上昇は *Dnmt3l* 変異体より *Pld6* 変異体の方が大きく、DNA メチル化より piRNA システムによる RNA 切断のほうがより重要な働きをしていることが明らかとなった。一方、減数分裂期の精母細胞においては、*Dnmt3l* 変異による低メチル化がレトロトランスポゾンの大幅な発現上昇を引き起こしており、DNA メチル化は長期的な影響を持っていた。つまり、生殖細胞発生過程の初期では RNA 切断による転写後調節が主要な役割を果たし、その後の発生過程では DNA メチル化による転写調節がより重要な役割を担っていた。更に、両変異体ではレトロトランスポゾンのみならず、その近隣の遺伝子において異常な発現が惹起されており、レトロトランスポゾンの制御は、正常なゲノムのみならず正常なトランスクリプトームにも重要であることが示された。以上の結果は、マウス雄性生殖細胞の発生におけるレトロトランスポゾン抑制機構の切り替えを明らかにしたものであり、意義ある業績と考えられた。

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。