

Functional analysis of sex chromosomes in adult Leydig cells

柳井, 翔吾

<https://hdl.handle.net/2324/4784433>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (理学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名	柳井 翔吾		
論 文 名	Functional analysis of sex chromosomes in adult Leydig cells (成獣ライディッヒ細胞における性染色体の機能解析)		
論文調査委員	主 査	九州大学	教授 須山 幹太
	副 査	九州大学	教授 久保田 浩行
	副 査	広島大学	教授 島田 昌之

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

哺乳類の性は Y 染色体上のオス決定遺伝子 *Sry* の有無により決定されるため、性染色体構成が XX (メス型) であっても *Sry* 導入遺伝子を有するマウス (XX/*Sry*) では精巣が形成され、XX オスとなる。先行研究により、XX/*Sry* ではテストステロン産生能が低下することが明らかとなっている。すなわち、テストステロン合成を担う精巣ライディッヒ細胞の性質が XX/*Sry* では変化していると予想されるがその詳細については不明であった。そこで、本論文では XX/*Sry* オスマウスにおけるライディッヒ細胞の遺伝子発現と精巣内ステロイドホルモン量を網羅的に解析した。8 週齢の XY および XX/*Sry* オスマウスからライディッヒ細胞を調製し、トランスクリプトーム解析を行った。その結果、576 遺伝子が発現変動遺伝子として同定された。とくに、コレステロール産生系、初期応答系、およびライディッヒ細胞マーカーの遺伝子群において顕著な発現変動が認められた。テストステロン産生系の遺伝子については、*Star*, *Cyp11a1*, *Cyp17a1*, *Hsd17b3* の発現が XX/*Sry* において 30%程度減少していたが、これらの発現変動がテストステロン産生能の低下の原因となっているか否かについては判断できなかった。そこで、テストステロン産生系の全中間代謝産物をガスクロマトグラフィー質量分析法により測定した。デヒドロエピアンドロステロン、アンドロステンジオン量は XX/*Sry* で減少していたが、17 α -水酸化プレグネノロン、17 α -水酸化プロゲステロン量は XX/*Sry* でむしろ増加していた。この結果は CYP17A1 の 17,20-lyase 活性が XX/*Sry* で低下していることを示唆していた。CYP17A1 は 17,20-lyase 活性の他に 17 α -hydroxylase 活性の 2 つの酵素活性を有するが、後者について異常は認められなかった。すなわち、XX/*Sry* におけるテストステロン産生能の低下は CYP17A1 の 17,20-lyase 活性の低下に起因する可能性が示唆された。

上記の結果は XY という性染色体構成がライディッヒ細胞の正常な機能と遺伝子発現に必須であることを示している。しかしながら、性染色体がどのようにライディッヒ細胞の遺伝子発現に寄与するかについては不明な点が多く残されている。本研究では性染色体にコードされたヒストン脱メチル化酵素 SMCX/SMCY、UTX/UTY に着目した。これらの遺伝子発現は XY/XX 間で異なることが知られている。そこで、本論文では性染色体がヒストンメチル化状態に及ぼす影響について検討した。8 週齢の XY および XX/*Sry* オスマウスからライディッヒ細胞を調製し、H3K4me3 および H3K27me3 の状態をゲノムワイドに解析した。各遺伝子座におけるヒストンメチル化状態を定量し、XY/XX 間でのヒストンメチル化変動と遺伝子発現変動を比較した結果、XX/*Sry* における発現変動遺伝子の多くはヒストンメチル化状態の変化を伴うことが明らかとなった。一方、初期応答系およびライディッヒ細胞マーカーなど一部の発現変動遺伝子はヒストンメチル化状態の変化を伴わないことが明らかとなった。

性染色体にコードされたヒストン脱メチル化酵素の中で、UTYは酵素活性をほぼ喪失しているという点で特異である。一方、ノックアウト (KO) マウスの解析から UTYは発生において何らかの重要な機能を有していると予想されているが、その詳細は不明であった。そこで、本研究ではライディッヒ細胞における UTY の機能について検討した。8 週齢の *Uty*-KO オスマウスからライディッヒ細胞を調製し、トランスクリプトーム解析を行った。対照群と比較して、*Uty*-KO では初期応答系およびライディッヒ細胞マーカーなどの遺伝子発現が全体として低下する傾向が認められた。*XX/Sry*のライディッヒ細胞においても同様の遺伝子発現変動が認められており、また、これらの遺伝子群は *XX/Sry*においてヒストンメチル化状態の変化を伴わなかったことを考えると、UTYはヒストン脱メチル化活性非依存的に初期応答系およびライディッヒ細胞マーカーの遺伝子発現制御に関与している可能性が示唆された。

以上の研究では、性染色体がライディッヒ細胞の分化を制御する可能性について重要な知見を得た。よって、本論文は博士（理学）の学位論文に値するものと認める。