

Roles of Testis-enriched Proteins in Spermatogenesis and Their Applications.

スルタナ, タスリン

<https://hdl.handle.net/2324/7157386>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (農学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏名	スルタナ タスリン (SULTANA TASRIN)			
論文名	Roles of Testis-enriched Proteins in Spermatogenesis and Their Applications. (精巣高発現タンパク質の精子形成における機能と応用)			
論文調査委員	主査	九州大学	准教授	岩森 巨樹
	副査	九州大学	名誉教授	飯田 弘
	副査	九州大学	教授	太田 耕平

論文審査の結果の要旨

精子形成は精巣の精細管内で精子幹細胞が成熟精子に分化する複雑な過程であり、体細胞分裂、減数分裂、精子形態形成など、複数の段階ごとに正確に制御されている。また、細胞間架橋 (Intercellular Bridge: ICB)、Ectoplasmic Specialization、血液精巣関門 (Blood-Testis Barrier) などの細胞間結合が精子形成に重要な役割を果たすと考えられている。本論文では ICB 形成に必須のタンパク質 TEX14 の臨床応用の可能性を探るとともに、精巣に高発現する機能未知細胞間結合関連タンパク質の機能を調べ、精子形成過程における役割ならびに応用について考察した。

精巣高発現機能未知細胞間結合関連タンパク質 TSNAXIP1 に注目したところ、TSNAXIP1 は半数体精細胞の核周囲に局在していた。ゲノム編集により TSNAXIP1 欠損マウスを作製したところ、精子形成に異常はないが、精巣矮小化、精子数減少、妊孕性低下が見られた。また、TSNAXIP1 欠損精子には独特な花のような頭部をもつ異常精子が 23%、頸部の結合異常をもつ精子が 35%含まれており、TSNAXIP1 が適切な精子形成、特に頭部および頸部の形態形成に重要な役割をもつことが示された。*Tsnaxip1* はヒトでも高度に保存されているため、ヒトの不妊原因遺伝子である可能性を示唆する、重要な結果である。

次に、やはり精巣に高発現する機能未知中心体タンパク質 CEP112 を調べた。ゲノム編集により CEP112 欠損マウスを作製したところ、精巣重量、精子数、精子形成に異常はないにもかかわらず、不妊であり、体外受精でも 10%以下の受精率であった。CEP112 欠損精子を調べると、約 90%の精子に頭部欠損や異常鞭毛がみられ、CEP112 が特に頭部と鞭毛の結合 (頸部) に重要であることが示唆された。*Cep112* はヒトの不妊原因遺伝子の一つとしても報告されており、CEP112 の解析結果は不妊治療可能性を提起する重要な結果である。

また、TEX14 の部分ペプチドを用いて HeLa 細胞に ICB を誘導できるかどうか調べた。ICB は単一精子幹細胞由来の全生殖細胞を連結する結合であり、オスの生殖に不可欠である。最初に同定された ICB タンパク質である TEX14 は精巣特異的タンパク質であり、GPPX3Y モチーフを介して CEP55 と相互作用し、細胞質分裂を阻害することで ICB を誘導する。TEX14-GPPX3Y を中心に 7、13、27 アミノ酸で構成される TEX14 部分ペプチドを HeLa 細胞に導入したところ、ICB が形成され、増殖速度が低下し、最終的にはアポトーシスが誘導された。すなわち、TEX14 部分ペプチドが癌細胞のような継続増殖細胞の分裂を阻害できる臨床応用の可能性を示した。

以上要するに、本研究は哺乳類精子形成過程における細胞間結合関連タンパク質の役割の解明および応用のための示唆に富んだ基礎的研究であり、生殖生物学および動物学の発展に寄与する価値ある業績と認める。よって本研究者は博士 (農学) の学位を得る資格を有するものと認める。