

論文審査の結果の要旨

1700108J01Rik and *1700101O22Rik* are mouse testis-specific long non-coding RNAs

1700108J01Rik と *1700101O22Rik* はマウス精巣特異的長鎖ノンコーディング RNA である

日本医科大学大学院医学研究科 分子解剖学分野
大学院生 宋 暁輝
Histochemistry and Cell Biology (2018 年) 掲載予定

精巣における精子形成は、精細管内で精祖細胞が精母細胞となり、精子細胞を経て、精子が形成される一連の精細胞分化過程である。この形成過程において、従来はジャンクと考えられていた蛋白質をコードしていない非コード RNA (ノンコーディング RNA) が、近年、遺伝子発現の調節役として注目を集めている。ノンコーディング RNA のうち、20 から 50 塩基ほどの長さの短鎖ノンコーディング RNA である microRNA は精子形成過程における転写後レベルでの遺伝子発現制御に重要な役割を果たしていることが明らかにされつつあるが、200 塩基以上の長さよりなる長鎖ノンコーディング RNA については、ゲノムワイド解析が進みつつあるが、発現プロファイルおよびその役割は未だ明らかにされていない。申請者はこうした知見に基づき、公開データベースを利用したイン・シリコ解析と生化学的および組織化学的解析の組み合わせにより、マウス精巣に特異的に発現している長鎖ノンコーディング RNA の同定を行った。公開データベース FANTOM5 のイン・シリコ解析から、成獣マウス精巣で発現している長鎖ノンコーディング RNA のプロファイルを明らかにして、成獣精巣に発現している多くの長鎖ノンコーディング RNA は精巣特異的に発現していること、さらに、生後最初の精子形成開始時期に一致して発現が開始され上昇することを示した。研究の手がかりとして公開データベースを利用した長鎖ノンコーディング RNA 検索の着想は、申請者が医学研究を進める上での基礎となる学識を備えていること、ならびに必要な研究企画力を有することを示すものであり、十分に評価される。

申請者はさらに、イン・シリコ解析結果を用いて、成獣マウス精巣で高発現している精巣特異的長鎖ノンコーディング RNA のうち、アンチセンス長鎖ノンコーディング RNA である *1700108J01Rik* (J01Rik) およびインタージェニック長鎖ノンコーディング RNA である *1700101O22Rik* (O22Rik) を選択し、real-time PCR 解析と in situ hybridization (ISH) 解析を行った。その結果、J01Rik および O22Rik は精巣特異的長鎖ノンコーディング RNA であること、J01Rik はパキテン後期精母細胞から伸長精子細胞への移行期 (step 10) まで、O22Rik は円形精子細胞 (step 6) から伸長精子細胞への移行期 (step 9) までの限られた時期の精細胞に発現している新知見を見出した。J01Rik および O22Rik の機能解析は課題として残ったが、ISH 法を用いた組織化学解析により、その細胞内発現部位が核内でなく、主に細胞質であることをつきとめ、細胞質での転写後レベルでの遺伝子発現調節に関与を示唆する知見を得た。この結果は、申請者が高度の実験手技を獲得していることのみならず、長鎖ノンコーディング RNA 研究を遂行する優れた力量を持つことを示している。

二次審査では、他臓器と比較して精巣において長鎖ノンコーディング RNA が高発現している結果の解釈とその意義、新生仔期における J01Rik、O22Rik の発現上昇の仕組み、J01Rik、O22Rik の想定される機能、組織化学的発現強度の評価方法などについて質疑がなされ、申請者は、それらに対して真摯な回答を示し、発展的議論を行った。

本研究は、精巣における長鎖ノンコーディング RNA の発現様式と機能解明につながる新知見を提供するとともに、申請者が自立した研究者としての資質を備えていることを示している。

以上より、本論文は学位論文として十分に価値あるものと認定した。