

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Placenta-specific lncRNA *1600012P17Rik* is expressed in spongiotrophoblast and glycogen trophoblast cells of mouse placenta

胎盤特異的 lncRNA *1600012P17Rik* はマウス胎盤海綿状栄養膜細胞およびグリコーゲン栄養膜細胞に発現している

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 王 珺曉

Histochemistry and Cell Biology (2022 年) 掲載予定

DOI: 10.1007/s00418-018-1642-4

胎盤は胎児（胎仔）と母体を繋ぐ必須のインターフェイスであり、胎児（胎仔）発育のための機能 [肺機能、消化器機能、内分泌機能、免疫機能など] を有している。DNA から転写される RNA には、蛋白質をコードしていない非コード RNA (non-coding RNA : ncRNA) があり、その中でも約 200 塩基以上の長鎖 ncRNA (long ncRNA : lncRNA) は、エピジェネティクス・転写・翻訳の制御、核内構造体形成など多彩な機能と、細胞の分化や様々な疾患の分子病態への関与が示唆されている。しかし、胎盤における lncRNA の発現プロファイル、および胎盤形成過程における大部分の lncRNA 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、バイオインフォマティクス手法と実験手法（生化学的および組織化学的解析）の組み合わせにより、マウス胎盤に特異的に発現している lncRNA の同定を行った。

公開データベース FANTOM5 を利用したバイオインフォマティクス解析から、マウス胎盤で発現している lncRNA の発現プロファイルを明らかにして、成獣マウス臓器で発現していない胎盤特異的 lncRNA 候補 *RIKEN cDNA 1600012P17 gene (1600012P17Rik ; 以降 P17Rik と呼称)* を抽出した。研究の手がかりとして、公開データベースを利用した lncRNA 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、バイオインフォマティクス解析結果を基に、PCR 解析と in situ hybridization 解析を行った。その結果、P17Rik は成獣臓器に発現しておらず、妊娠後期のマウス胎盤接合部の海綿状栄養膜細胞およびグリコーゲン栄養膜細胞に特異的に高発現していることを見出した。P17Rik は主に細胞質に局在する mRNA 型の lncRNA であり、さらに、P17Rik の近傍遺伝子である *pappalysin 2 (Pappa2)* を発現している MC3T3-E1 細胞に P17Rik を導入し、Pappa2 の mRNA および蛋白質の発現変動を解析することにより、P17Rik による近傍遺伝子 *Pappa2* の発現調

節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、lncRNA 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、マウス胎盤栄養膜細胞サブタイプの同定法、P17Rik による *Pappa2* 発現調節の分子機序、胎盤由来 P17Rik の遠隔組織・臓器への作用、マウス P17Rik のヒト lncRNA との相同性、ヒト胎盤における lncRNA の発現と機能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に回答し、発展的議論を行った。

本研究は、マウス胎盤における lncRNA の臓器特異的発現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。