

論文審査の結果の要旨

氏名 鴻 宗義

多細胞動物間で広く保存された *Deleted in Azoospermia (DAZ)* ファミリー遺伝子は、配偶子形成に重要な RNA 結合タンパク質をコードする。DAZ ファミリー蛋白質は、生殖細胞特異的に発現して特定の mRNA に結合し、その mRNA の翻訳を促進すると考えられている。DAZ ファミリータンパク質の機能解析を進めることで、配偶子形成を司る分子機構の動物間で保存された局面を明らかにできると期待される。しかし、DAZ ファミリータンパク質の具体的な生理的、分子的機能に関しては未知の点が多く残されている。線虫 *C. elegans* の DAZ 相同遺伝子 *daz-1* は、精子形成に必要でないが、卵形成の減数分裂の進行に必要であることが以前に示されていた。しかし、*C. elegans* の DAZ-1 タンパク質がどのような mRNA に働きかけて卵形成に寄与しているかは未解明であった。学位申請者鴻宗義はこの問題に取り組んだ。学位論文では、「序」および「材料と方法」に続き、2 節からなる「結果」、「考察」、そして「結論」に分けて、得られた成果とその意義が述べられている。

申請者はまず、*C. elegans* の近縁の線虫 *C. briggsae* および *C. remanei* の DAZ 相同遺伝子 (*Cb-daz-1* および *Cr-daz-1*) を同定した。予測アミノ酸配列の比較の結果、標的 RNA と結合すると考えられる RRM ドメインは 3 種間で高い相同性を示した。しかし、タンパク質全体の一次構造は多様化しており、特に RRM ドメインより C 末端側の領域では大きな差異があった。進化速度が速い DAZ ファミリー遺伝子の特質が、3 種の線虫間でも見られたことになる。

申請者は次に、RNAi 法により機能阻害を行った。*Cr-daz-1(RNAi)*雌は、*C. elegans* *daz-1* 変異体雌雄同体と同様に卵形成の減数分裂の進行が停止し不稔となる表現型を示した。一方、*Cb-daz-1(RNAi)*雌雄同体は、野生株で起こる精子形成から卵形成への切り替えが起こらず不稔となる表現型を示した。この *Cb-daz-1(RNAi)*の表現型は Mog (生殖腺の雄化) 表現型と呼ばれ、生殖細胞の性決定の不全を意味する。機能阻害による詳細な表現型は異なるものの、*Cb-daz-1* と *Cr-daz-1* はともに、他の DAZ ファミリー遺伝子と同様に、配偶子形成に重要な働きを果たすということが明らかと

なった。

C. briggsae での知見に基づき、*C. elegans* の *daz-1* も生殖細胞の性決定に関与するかを遺伝学的かけ合わせ実験により検証するために、*C. elegans* の *daz-1* 変異と既存の部分的な *Mog* 変異との二重変異体を作製した。その二重変異体は完全な *Mog* 表現型を示し、*C. elegans daz-1* も生殖細胞の性決定に関わっていることが示唆された。また、すでに卵形成への切り替えが起きた後の部分的な *Mog* 変異の成虫に対して *daz-1* の RNAi を施したところ、卵形成を停止して精子形成を再開した。このことは、*daz-1* 遺伝子が個体の発生段階に関わらず卵形成を維持し精子形成を抑制するように機能することを示している。

申請者は最後に、*fbf* 遺伝子発現と *daz-1* との関係を解析している。FBF は生殖細胞の性決定の重要な制御因子であり、その mRNA に DAZ-1 タンパク質が結合して発現を促進する可能性が共同研究者により示唆されていた。ウェスタンブロットの結果、*daz-1* 変異体の L4 幼虫期において FBF タンパク質の減少が認められた。一方、*fbf* と機能対立する *gld-3* 遺伝子の欠失変異を *daz-1* 変異体に導入したところ、卵形成が部分的に回復した。このことは、*daz-1* 遺伝子による FBF の発現促進が卵形成にとって重要であることを意味している。

以上、鴻宗義は *C. elegans* の *daz-1* が生殖細胞の性決定に関与し、精子形成から卵形成への切り替えを促進する方向に働くこと、その際 *daz-1* 遺伝子は FBF タンパク質の発現を翻訳制御していることを明らかにした。この研究成果は生殖細胞の性決定の分子機構の理解に対する重要な寄与であり、学位申請者の業績は博士（理学）の称号を受けるにふさわしいと審査員全員が判定した。なお本論文は辛島健、山本正幸との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、鴻宗義に博士（理学）の学位を授与できると認める。