

論文審査の結果の要旨

氏名 河野 菜摘子

本論文は哺乳類精子の雌体内での受精能調節機構を扱った論文である。全体の構成は、General Introduction（イントロダクション）、2章からなる研究成果内容、Conclusion and Perspectives（結論）からなる。イントロダクションでは、哺乳類の受精能調節機構について概説し、その中で未だ不明である点、特に雄副生殖腺由来である精漿中に含まれる受精能抑制因子とその効果に関する問題提起がなされている。研究成果内容は、全体を通じて精漿によるマウス精子受精能の調節機構に関する研究内容からなり、第1章では精漿に含まれる精子受精能抑制因子の同定について、第2章ではその因子の精子表面にある受容体の解析について、それぞれ序論・研究手法・結果・考察が書かれている。結論では、これらの成果をふまえ、精囊由来の受精能抑制因子による精子受精能制御機構について、総合的な考察がされている。

研究成果内容のうち第1章では、哺乳類精漿中における精子の受精能を抑制する因子について、マウスを用い解析を行っている。これまで精漿中に存在する受精能抑制因子の候補物質は数多く報告されているが、どれもある特定の *in vitro* 環境での効果を測定するのにとどまっており、まだ確定した評価を得ている物質はない。本論文提出者は受精能抑制因子が種間に保存された因子であるという以前の報告を元に、精子運動抑制能を持つという報告のあるヒト精囊タンパク質 semenogelin と相同性を示すマウス精囊タンパク質 SVS2 に着目して解析を行い、実際にこの SVS2 が精子受精能抑制因子であることを明確に示している。また、精子の受精能獲得に関する研究は、これまで体外受精環境という *in vitro* 環境での研究報告しかなかったが、精子受精能抑制因子の生体内における役割を解明するため、交尾後のメスの生殖道から精子を取り出すという *in vivo* での解析を行っている。この研究手法は斬新であり、その結果、雌生殖道内においても実際に精漿タンパク質が侵入して精子の受精能を抑制しているという結果を得ることに初めて成功している。本章の内容については既に国際誌において論文が受理されており、高い評価を得ている。

また、第2章では、第1章においてマウス精子受精能抑制因子であると同定された SVS2 の精子上の受容体について、マイクロドメインであるラフトに着目

し解析を行っている。近年のラフト研究の進展に伴い、精子においてもラフトは注目されつつある新しいトピックであり、現在は受精能獲得機構に関与するのではないかと考えられ始めている。本論文では、様々な傍証から SVS2 の精子受容体がラフト構成因子なのではないかと仮説を立て、実験を行っている。その結果、ラフトのマーカースとして使用されているコレラ毒素サブユニット B (CTB) と SVS2 が精子膜上で競合することを発見した。そしてさらなる証明実験により、CTB が認識する糖脂質であるガングリオシド GM1 が SVS2 の受容体であることを明らかにしている。これまで精子受精能抑制因子の精子側の受容体が同定された例はなく、また、その受容体がタンパク質ではなく膜構成成分である糖脂質であったことは、きわめて興味深い結果である。これらの成果は、提出者が既成の概念だけにとらわれず、未知の領域に挑戦したことによる功績であると思われる。本章の内容については、現在国際誌に対して論文投稿準備中であるが、このままの内容で十分採択に値する内容である。

このように全体を通じて、雄側の因子による精子受精能調節機構という、これまでほとんど未解明だった分野を新しく切り開く重要な発見を幾つかしており、研究分野への貢献度から考えて、その内容は高水準である。

なお、本論文第 1 章は指導教員の吉田学との共著であり、第 2 章については吉田の他に、岩本晃明博士、吉田薫博士との共著予定であるが、全編を通じて論文提出者が主体的に研究の立案、計画、実行を行っており、寄与が十分であったと判断する。

以上のことから、博士(理学)の学位を授与出来ると認める。