

# 論文審査の結果の要旨

氏名 川島 明弘

本論文は、抗腫瘍薬として知られる busulfan を用いて論文提出者（川島明弘）が新たに構築したマウスの精子形成過程を解析する実験系において、精子形成の時期特異的に発現するタンパク質を網羅的に解析することにより NYD-SP26 と Ski2-12 という2つの新規タンパク質を同定し、その生理機能を明らかにしたものである。第1章は、実験系の特性について述べられており、第2、3章は、それぞれ NYD-SP26 と Ski2-12 の精巣内局在と生理活性について記載されている。

精子形成過程は、生殖幹細胞の自己複製と分化、減数分裂、精子完成の3つの過程に大別されるが、体細胞の作り出す微小環境の制御のもとに発現する多くのタンパク質が関与している。成熟マウスに低容量 (20mg/kg) の busulfan を腹腔内投与すると、精巣間質細胞やセルトリ細胞の機能を損なうことなく生殖細胞の分裂を阻害することで一時的に精子形成が停止され、精細管内の生殖細胞が未分化精原細胞のみの状態になる。残存する未分化精原細胞は精子形成を再開して精子形成サイクルが回復するが、この過程を経時的に詳細に解析することにより、精子形成の各時期に特異的に発現するタンパク質群を同定することを可能にした。

伸長精子細胞で特異的に発現するタンパク質として新たに同定した NYD-SP26 は、精巣上体尾部の成熟精子では鞭毛主部に局在化することが明らかにされた。また、Stains-all との相互作用のスペクトル解析などから、NYD-SP26 に多数含まれる酸性アミノ酸の負電荷を介してカルシウムイオンと反応するカルシウム結合タンパク質であることを明らかにした。さらに、精巣精子の NYD-SP26 はカルシウムイオンと結合しておらず、排精されて精巣上体で成熟する過程でカルシウムイオンが結合することも明らかにした。カルシウムを介したシグナル伝達系が精子の代謝、運動性や受精活性の調節において中心的な役割を担っていることは良く知られている。一方で、カルシウムシグナリングに関与するタンパク質は、精子完成過程でそれらが働く部位に局在化され、精子が受精に至るまでの種々の反応を調節することになる。NYD-SP26 は、その局在部位から、これまで明らかにされていなかった鞭毛内のカルシウムシグナル伝達を担うタンパク質の一つであることが強く示唆され、今後の研究の進展が期待される。

Ski2-12 は、その構造解析から、DEXH 型 RNA ヘリカーゼファミリーに属していることが判明し、実際に、RNA 結合能、及び ATP アーゼ活性を有することを明らかにした。精子細胞期に転写される遺伝子の一部は、すぐに翻訳されることなく一時的に貯蔵されて特定の時期に翻訳されることが知られている。Ski2-12 は、精母細胞から精子細胞にかけての時

期のみに発現していること、また、翻訳前のmRNAが保持される chromatoid body に局在化していることから、messenger ribonucleoprotein(mRNP)としてmRNAと結合することによりその翻訳時期の制御に関わる新たなタンパク質であり、また、精子完成の制御にも寄与していると推測され、非常に興味深い。

本研究で確立された、busulfan を用いた精子形成の解析系は、本論文の 2 つのタンパク質の同定に止まらず、精子形成の各段階を担う種々の因子をタンパク質レベル、遺伝子レベルで解析できるものであり、評価に値する。

なお、本論文第 2 章は、ボラン オスマン・高島 稔・菊地 昭彦・河内 沙絵・佐藤 恵美子・丹波 道子・松田 学・岡村 直道との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及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、博士（理学）の学位を授与できると認める。