

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (農学 )	氏名	川合 智子
学位授与の要件	学位規則第4条第1・2項該当		
論 文 題 目 ALDH family に着眼した排卵卵胞形成に関する分子生物学的研究			
論文審査担当者			
主 査	准教授	島田 昌之	
審査委員	教 授	前田 照夫	
審査委員	教 授	吉村 幸則	
審査委員	教 授	都築 政起	
審査委員	准教授	矢中 規之	
審査委員	准教授	西堀 正英	
〔論文審査の要旨〕			
<p>本論文は、家畜の繁殖障害の予防と生産性の向上を目指して、排卵可能な卵胞（排卵前卵胞）形成に関与する新規機能因子の同定とその作用機序の解明を目的とした研究である。</p> <p>まず、第一章において、卵巢機能の低下による家畜の繁殖障害は、畜産経営を圧迫する主要因となること、ヒトの不妊症は少子化問題の1つの要因となっていること等の研究の社会的背景が説明されていた。さらに、学術的背景として、多くの遺伝学および逆遺伝学的研究から、卵巢で女性ホルモン（エストロゲン）が合成され、成熟卵が排卵される仕組みが解明されてきたが、同一個体でも年齢や栄養環境などにより、卵巢機能は大きく影響を受けることが記載されていた。これらの背景から、排卵に至る排卵前卵胞の形成はこれまで知られてきたFSHによる直接的な誘導だけでなく、新たな機能因子によるエピジェネティックな制御を受けるといった仮説が紹介され、この仮説を立証するための研究のストラテジーが紹介されていた。</p> <p>第二章から第五章において、実施した研究内容について、その目的、方法、結果、および考察が明瞭に示されていた。その各章における成果は以下の通りである。</p> <p>① 網羅的遺伝子発現解析とそのバイオインフォマティクス解析および証明実験から、エストロゲン合成において、細胞毒性を有するアセトアルデヒドが副産物として産生されることを示した。さらに、GATA family により発現されるALDH1 family によりアセトアルデヒドが分解（解毒）されることが、正常な卵胞形成に必須であることを明らかとした。</p> <p>② ALDH1 family はアセトアルデヒドの分解のみでなく、ADH と協調的に機能してレチノイン酸合成にも関与し、このレチノイン酸が遺伝子発現を介して卵胞発育に重要な働きも持つことを、遺伝子導入マウスによる生物学的アッセイ、薬理的および栄養学的解析により解明した。</p> <p>③ レチノイン酸は、RAR を介する non-coding RNA 発現により排卵に必要なLH受容体プロモーター領域のDNA脱メチル化を誘導し、成熟卵の排卵を可能とするという、卵胞発育のエピジェネティック制御機構を世界で初めて提唱した。</p>			

- ④ 次世代シーケンサーを用いた全ゲノムのメチル化解析により、いずれの常染色体においてもプロモーター領域の 15-20%が脱メチル化されていることを見いだした。この脱メチル化される遺伝子は、いずれも卵胞発育、排卵期に発現上昇する遺伝子であることも突き止めた。

第六章では、これらの研究成果が栄養・代謝環境と卵巣機能の関係を詳細に解析した初めての報告であり、環境要因を考慮に入れた新たな繁殖管理法の開発につながると期待されるという展望が記載されていた。さらに、既に分化している細胞において短時間で大規模に DNA メチル化パターンが変化することで、組織の機能が大きく変化することを示した画期的な成果であるという本研究の学術的意義も紹介されていた。

これらの研究成果は、non-coding RNA による選択的 DNA 脱メチル化機構が大規模な遺伝子発現パターンの変化を誘導し、それが雌の繁殖能力のコアとなる排卵卵胞を形成させるという、画期的なモデルを提唱するものである。このモデルから環境要因による繁殖障害の原因追及だけでなく、その予防法の確立をも可能にすることが期待され、本研究成果は畜産業の発展に貢献するものと判断された。

以上、審査の結果、本論文の著者は博士（農学）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。