




(西暦) 2022 年 2 月 14 日

学 位 論 文 審 査 報 告 書

【理学研究科】

報 告 番 号	第 号	氏 名	伊藤 駿瑛
論文審査担当者	(主 査)	高田 修治	
	(副 査)	伊藤 道彦	
	(副 査)	斉藤 康二	
	(副 査)		印
論 文 題 目	SWI/SNF chromatin remodeling complex is required for initiation of sex-dependent differentiation in mouse germline		

【論文審査の要旨】

哺乳類では、生殖細胞の性分化は、胎仔期の始原生殖細胞において開始する。雄では、始原生殖細胞は一旦細胞増殖を停止し前精原細胞へ分化し、前精原細胞ではレトロトランスポゾンやインプリント遺伝子座で新規 DNA メチル化が獲得される。一方、雌では、始原生殖細胞は減数分裂へと移行し、一次卵母細胞へと分化する。雌雄の生殖細胞への分化が開始するときは、始原生殖細胞において雌雄特異的な遺伝子発現プログラムが活性化するが、その分子機構については不明な点が多い。



伊藤駿瑛氏は、SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体が、雌雄両方の生殖細胞の性分化の開始に必要であることを、SWI/SNF 複合体のコンポーネントを始原生殖細胞特異的に欠損したマウス (*Snf5* CKO マウス) の表現型・遺伝子発現 (RNA-Seq)・クロマチン構造 (ATAC-Seq) の解析から明らかにした。これらの研究成果に基づき、伊藤氏は、SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体は、雌雄の生殖細胞において、それぞれ異なる標的遺伝子群のクロマチン構造をオープンにする機構と、これらの標的遺伝子を活性化する転写因子の転写を誘導する機構により、雌雄の生殖細胞への性分化を推進することを示した。さらに、ChIP-Seq 解析の報告と合わせることで、少なくとも雌の生殖細胞では、SWI/SNF 複合体は、転写抑制に関与するポリコム複合体と拮抗することで、雌の生殖細胞への性分化を促進するというモデルを提唱した。今後、これらのモデルの検証や、雄の生殖細胞の分化を推進する転写因子の同定などが期待される。

この研究の *Snf5* CKO マウスの表現型と遺伝子発現解析の成果は、欧文の学術誌である *Scientific Reports* 誌 (11: 24074, 2021) に、伊藤氏が筆頭著者として発表している。また、ATAC-Seq 解析を用いたクロマチン構造の解析については投稿準備中である。以上のことから、伊藤駿瑛氏は、博士 (理学) の学位を取得するのに十分な研究業績と研究者としての資質を備えていると考えられる。

(西暦) 2022 年 2 月 14 日

最 終 試 験 結 果 報 告 書

【理学研究科】

報 告 番 号	第 号	氏 名	伊藤 駿瑛
論文審査担当者	(主 査)	高田 修治	
	(副 査)	伊藤 道彦	
	(副 査)	斉藤 康二	
	(副 査)		印
成 績 (合・否)	合		

【試験結果の要旨】

伊藤駿瑛氏は、2022 年 2 月 14 日(月)に開催された学位論文の公開発表会において、「SWI/SNF chromatin remodeling complex is required for initiation of sex-dependent differentiation in mouse germline」と題して、下記の 2 項目からなる口頭発表を行った。

- 1、SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体のコンポーネントである SNF5 を始原生殖細胞で特異的に欠損させたマウスでは、雌雄の生殖細胞で、それぞれの性特異的な遺伝子発現のリプログラミングが起らず、雌雄両方の性分化が正常に起こらないことを示した。
- 2、ATAC-Seq および ChIP-Seq 解析から、SWI/SNF 複合体が、性分化にともない発現誘導される遺伝子群の活性化機構、および、ポリコーム複合体との拮抗制御機構のモデルを提唱した。

上記の発表に対して、下記の項目に関する質問があった。

- ・オスの key factor の候補遺伝子
- ・他のクロマチンリモデリング因子の性分化への関与
- ・複合体の中で Snf5 を KO した理由
- ・SWI/SNF 複合体の進化的考察
- ・性分化が停止するのではなく、遅れる理由
- ・Meis1 の発現制御機構の解析方法
- ・雌雄差を生むメカニズム など

口頭発表、質問に対する回答は、概ね良好であった。学位申請論文も的確に書かれている。また、上記の研究内容は、欧文の学術誌 *Scientific Reports* 誌 (11: 24074, 2021) において既に発表されている。以上から、最終試験は合格と判定した。