

氏名 張 継東

主論文審査の要旨

精子形成において、精原細胞が体細胞分裂を繰り返して増殖したのち、減数分裂を開始する。近年 retinoic acid (RA)が減数分裂開始因子であることが報告されたが、その詳しい機構は分かっていない。本研究は、生後マウス精巣で、精原細胞の増殖と減数分裂開始における Neuregulin (NRG)1、ErbB4 の生理的役割に関する研究である。

第1章では、研究の背景と目的について述べている。

第2章では、材料と方法について詳しく述べている。

第3章では、NRG1 のセルトリ細胞特異的ノックアウトマウス(*Nrg1^{Ser-/-}* mutant mice)と変異型 ErbB4 の dominant negative トランスジェニックマウス(*ErbB4 DN* transgenic mice)を用いて in vivo 及び in vitro で解析した結果について述べている。

生後 14 日目の *Nrg1^{Ser-/-}* mutant mice に Tamoxifen (TAM) を注射すると、精巣の退化、精原細胞の増殖低下や減数分裂開始の低下が見られた。また、精原細胞までしか存在しない生後 5-6 日目精巣の器官培養において、FSH, RA, NRG1 は精原細胞の増殖と減数分裂開始を促進したが、*Nrg1^{Ser-/-}* mutants の器官培養で TAM を処理すると FSH や RA で促進された精原細胞の増殖や減数分裂開始が阻害された。しかし、NRG1 を処理すると rescue した。一方、*ErbB4 DN* transgenic mice の器官培養で TAM を処理すると FSH や RA や NRG1 で促進された精原細胞の増殖や減数分裂開始はすべて阻害された。さらに、精原細胞のみの再凝集培養においても all-trans RA(ATRA)や NRG1 は精原細胞の増殖と減数分裂開始を促進した。また、セルトリ細胞のみの培養において、FSH, RA, NRG1 は *Nrg* mRNA の発現を促進した。これらの結果は、生後精巣に於いて RA と FSH はセルトリ細胞に働いて NRG1, 3 の発現を促進し、その NRG1, 3 が精原細胞に直接働いて増殖と減数分裂開始を促進すること、ATRA は精原細胞に直接作用もすること、精原細胞に ATRA が働くとき、その下流に ERBB4 を介することを示唆する。

第4章では、第3章の結果を踏まえ、精原細胞の増殖と減数分裂開始機構に関して、新しいスキームを提唱し、総合的な考察を行っている。

審査委員	理学専攻生命科学講座担当教授	氏名	安部 眞一
審査委員	理学専攻生命科学講座担当教授	氏名	滝尾 進
審査委員	理学専攻生命科学講座担当教授	氏名	高宗 和史
審査委員	理学専攻生命科学講座担当教授	氏名	斉藤 寿仁
審査委員	理学専攻生命科学講座担当教授	氏名	北野 健