

別紙様式第4

学 位 論 文 要 旨

博士課程 甲・乙	第 号	氏 名	杉田 直大
<p data-bbox="263 521 395 551">[論文題名]</p> <p data-bbox="263 566 1302 640">Depletion of high-mobility group box 2 causes seminiferous tubule atrophy via aberrant expression of androgen and estrogen receptors in mouse testis</p> <p data-bbox="316 651 1265 725">(high-mobility group box 2 欠損マウスのアンドロゲンとエストロゲン受容体異常発現を介する精細管萎縮への関与)</p> <p data-bbox="263 786 1297 860">Biology of Reproduction, Volume 105, Issue 6, December 2021, Pages 1510- 1520, https://doi.org/10.1093/biolre/ioab187</p> <p data-bbox="263 913 384 943">[要 旨]</p> <p data-bbox="263 958 1302 1294">High-mobility group box 2 (HMGB2) は、核内に存在し DNA と相互作用するクロマチン関連蛋白であり、遺伝子の転写、複製、および修復を含む多くの生物学的プロセスに関わっている。HMGB2 は、胎生期にはほぼ全ての細胞に発現しているが、出生後には精巣や胸腺など一部の組織でのみ発現する。また、HMGB2 は、ステロイドホルモン受容体のアンドロゲン受容体 (AR) やエストロゲン受容体 (ER) の DNA 結合活性や転写活性に関与することが知られている。しかし、HMGB2 の精巣における生物学的役割については不明である。このため、本研究では、HMGB2 ノックアウト (KO) マウスを用いて、精子形成過程における HMGB2 の役割について分子組織細胞化学的に検討した。</p> <p data-bbox="263 1310 1302 1908">8 週齢および 1 年齢の野生型 (WT) および KO マウスの精巣を用いた。加齢による体重変化に有意差は認めなかったが、WT マウスに比較して、KO マウスの精巣重量の減少がみとめられた。HE 染色による形態観察では KO マウスでの正常精細管数の減少と萎縮精細管の増加、ライディッヒ細胞の増加が認められた。HMGB2 は、WT マウスの精母細胞と円形精子細胞にのみ発現していた。細胞増殖の評価を PCNA の免疫組織化学、アポトーシスの評価を TUNEL 法にて行ったところ、KO マウスにおいて PCNA 陽性細胞の減少および TUNEL 陽性細胞の増加が認められた。AR は、WT マウスのセルトリ細胞、筋上皮細胞、ライディッヒ細胞で発現した。KO マウスの萎縮精細管では、セルトリ細胞での AR 陽性細胞が減少した一方で、ライディッヒ細胞では増加した。ERα は、WT マウス、KO マウス共にライディッヒ細胞にのみ発現が認められた。ER の結合活性を検出するサウスウェスタン組織化学では、WT マウスの精祖細胞、精母細胞、精子細胞で陽性発現を認めたが、KO マウスでの萎縮精細管では発現が著明に減少していた。更に、HMGB1 は、WT マウスでは精祖細胞に陽性であったが、1 年齢 KO マウスでは精祖細胞と一部の精母細胞に陽性が認められた。さらに、精母細胞のマーカーである synaptonemal complex</p>			

protein 3 (SCP3) との二重染色を行ったところ、WT では HMGB1 との共発現は認められなかったが、KO マウスで共発現を認めた。

以上の結果より、HMGB2 は AR や ER α を介する精細管の機能維持に重要な役割を持つことが明らかになると共に、KO マウスでの精子形成過程においては HMGB1 が HMGB2 の生物学的役割を補完しうる可能性が示唆された。

備考 論文要旨は、和文にあつては 2,000 字程度、英文にあつては 1,200 語程度