

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1602 号

Correlation between TEX101 and Ly6k on the molecular stability during biosynthesis in the testicular germ cells

(雄性生殖細胞形成時における TEX101/Ly6k 分子複合体安定性に関する両分子の相互寄与)

遠藤 周一郎 (えんどう しゅういちろう)

博士 (医学)

### 論文内容の要旨

哺乳動物の雄性生殖細胞（精子）は、その形成過程において減数分裂を始めとする、体細胞には無い極めて特徴的な変化を示す。従って、その形成には様々な生殖細胞特異的な分子機構が存在すると考えられるが、その詳細は未だ明らかになっていない。

これまで申請者らは、先行研究において生殖細胞特異的糖タンパク質 TEX101 を同定し、また、その共役分子の一つである Ly6k に着目し、それら分子の生化学的構造及び機能について解析を行ってきた。これらの分子は共に GPI アンカー型タンパク質として、成熟精巣において精母細胞以降の生殖細胞膜分画に発現する。両分子それぞれの遺伝子ノックアウト (KO) マウスを用いた研究では、どちらの遺伝子が欠損しても卵管内精子移行不全による雄性不妊の表現型を呈し、さらに一方の遺伝子 KO は、互いのタンパク質発現に影響する可能性が示された。

本研究では TEX101 KO に伴う Ly6k 発現動態を解析し、これら機能的生殖細胞形成に必須な二分子の生体内相互作用の詳細をより明らかにすることを目的とした。

はじめに TEX101 KO マウス精巣における Ly6k の発現を、免疫組織化学・生化学及び分子生物学的に解析したところ、本来最も強く発現すべき生殖細胞膜上にタンパク質として Ly6k は検出出来なかった。しかし、TEX101 非存在時においても Ly6k の転写・翻訳には異常がない事が判明した。正常コントロール精巣においては細胞内小器官で TEX101/Ly6k は既に分子複合体を形成していたが、TEX101 KO マウスでは細胞質内においても Ly6k の単独発現はほぼ認められず、一部は細胞外液に検出された。さらに TEX101 非存在下における Ly6k の分子安定性を TEX101/Ly6k 安定発現細胞株に対する siRNA 導入実験で検証したところ、TEX101/Ly6k は一方の遺伝子をノックダウンすると、他方のタンパク質発現量が同時に減少することが判明した。

以上の結果から、TEX101 と Ly6k は翻訳後の脂質二重膜上の分子複合体安定性に互いに寄与していることが明らかとなった。このことは精子機能を正常に維持する上で重要な分子制御機構の一つと考えられる。