

京都大学	博士 (医学)	氏名	増田 智子
論文題目	<b>Cold-inducible RNA-binding protein (Cirp) interacts with Dyrk1b/Mirk and promotes proliferation of immature male germ cells in mice</b> (低温誘導性 RNA 結合タンパク質 Cirp は Dyrk1b/Mirk と相互作用し、マウスで未熟な雄性生殖細胞の増殖を促進する)		
(論文内容の要旨) 低温誘導性 RNA 結合タンパク質 (Cirp) は哺乳類で同定された最初の低温ショックタンパク質である。細菌の低温ショックタンパク質とは構造的に異なり、32℃程度の穏やかな低温刺激によって発現誘導される。本研究は <i>cirp</i> 遺伝子ノックアウトマウスを用いて、in vivo で Cirp の生理機能を明らかにすることを目的とした。 <i>cirp</i> ノックアウトマウスと野生型マウスを比較しても、形態的な異常や妊孕性の違いは認めなかった。しかし、 <i>cirp</i> ノックアウトマウスで未分化な精原細胞の数が有意に低下していること、および抗癌剤ブスルファン投与後の未分化精原細胞数の回復が遅延することを見いだした。そこでその発生機序を解析し、以下の事を明らかにした。Cirp がマウス胎仔線維芽細胞で、細胞周期 G0 期から G1 期への進行及び G1 期から S 期への進行を加速すること。Cirp が Dual specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation-regulated kinase 1B (Dyrk1b または Mirk と呼ばれる) タンパク質に結合し、その p27 タンパク質への結合を阻害する結果、p27 のリン酸化抑制および不安定化を引き起こす。一方、Dyrk1b の cyclin D1 への結合には影響を与えないが、Dyrk1b による cyclin D1 のリン酸化を抑制し、cyclin D1 を安定化すること。マウス精原細胞株 GC-1spg においても同様に、Cirp の発現を抑制すると Dyrk1b 依存的に p27 タンパク質の発現量が増加し、cyclin D1 タンパク質の発現量が減少し、GC-1spg の増殖率が低下すること。さらにマウス個体においても、Cirp と Dyrk1b タンパク質が未分化精原細胞の核内に共局在すること。また、 <i>cirp</i> ノックアウトマウスの未分化精原細胞で、野生型に比べて p27 タンパク質の発現量が低く、cyclin D1 タンパク質の発現量が低い事を確認した。以上より、Cirp タンパク質が Dyrk1b タンパク質との相互作用により未分化精原細胞の増殖を調整する機能を持つことが明らかになった。			

(論文審査の結果の要旨)

多くの哺乳類精巣では、体温より 2-7℃低い温度で精子形成が行われる。精巣で発現し、32℃程度の穏やかな低温刺激により誘導される低温誘導性 RNA 結合タンパク質 (Cirp) の in vivo での生理機能の解明を目的とし、申請者は *cirp* 遺伝子のノックアウトマウスを用い、雄性生殖細胞への影響を中心に解析を行った。

まず、*cirp* ノックアウトマウス個体において、野生型と比べ形態や妊孕性に異常がないものの、未分化精原細胞数の減少、制癌剤投与後の未分化精原細胞数の回復遅延を見出した。次に、マウス胎仔線維芽細胞株や精原細胞株で、Cirp が Dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1B (Dyrk1b) タンパク質に結合し、そのリン酸化活性を抑制することで p27 タンパク質の不安定化、cyclin D1 タンパク質の安定化をもたらし、細胞周期の進行を加速することを見出した。更にマウス個体において、野生型と比べ *cirp* ノックアウトマウスの未分化精原細胞では、p27 タンパク質の発現が増加し、cyclin D1 タンパク質の発現が減少している事を確認した。

以上の研究は、哺乳類で最初に同定された低温ショックタンパク質の in vivo での生理機能を明らかにしたものであり、男性不妊症の原因の解明や治療法の開発に寄与するところが多い。したがって、本論文は、博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成25年4月17日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降