

(様式3号)

## 学 位 論 文 の 要 旨

氏名 白蓋 雄一郎

〔題名〕

Integrated Analysis of Transcriptome and Histone Modifications in Granulosa Cells During Ovulation in Female Mice

(マウス顆粒膜細胞の黄体化過程における遺伝子発現とヒストン修飾の統合解析)

〔要旨〕

(目的) 排卵期の黄体形成ホルモン (LH) サージは、顆粒膜細胞 (GCs) において、遺伝子発現や細胞機能の急激な変化を引き起こし、黄体化を誘導する。本研究では、黄体化過程の GCs における遺伝子発現の経時的変化と、エピジェネティックな遺伝子発現制御機構に着目し、ゲノムワイドに黄体化過程の遺伝子発現と細胞機能変化を明らかにすること、および遺伝子発現制御や細胞機能変化とヒストン修飾 H3K4me3 変化の関連性を明らかにすることを目的とした。

(方法) 幼若雌マウスに eCG-hCG 注射による過排卵刺激を行い、hCG 投与前、投与後 4 時間、12 時間の時点で GCs を回収し、RNA シークエンスと H3K4me3 抗体を用いた ChIP シークエンスを行った。

(結果) RNA シークエンスにより、多数の発現変動遺伝子が同定され、遺伝子発現の時間的变化に応じて 8 つのパターンに分類された。多くの遺伝子は、hCG 刺激後 4 時間で一過性に発現上昇または低下していた。これらの遺伝子群に関連する細胞機能を Gene Ontology 解析で調べたところ、ステロイド産生、排卵、卵丘細胞複合体の膨化、血管新生、免疫、活性酸素代謝、炎症反応、脂質代謝、オートファジーが同定された。さらに、DNA 修復と細胞サイズの増大という 2 つの機能がこれまでに報告されていない細胞機能として同定された。ChIP シークエンスにより、黄体化過程ではゲノム全域にわたって H3K4me3 が急激に変化し、遺伝子発現に関与することが示唆された。mRNA 発現データと H3K4me3 のデータを統合解析したところ、H3K4me3 はステロイド産生、排卵、COC の拡大、血管新生、炎症反応、免疫、活性酸素代謝、脂質・糖代謝、オートファジー、細胞サイズの調節などに関与することが示唆された。

(結論) LH サージ後の黄体化過程にある GCs において、遺伝子発現はゲノムワイドに変化し、細胞機能が劇的に変化する。H3K4me3 の変化は、これらの急激な遺伝子発現制御に関与し、種々の細胞機能を調節することで GCs の黄体化に寄与する可能性が示された。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

## 学位論文審査の結果の要旨

令和4年2月16日

報告番号	甲 第 1647 号	氏 名	白蓋 雄一郎
論文審査担当者	主査教授	美津島 大	
	副査教授	松山 弘泰	
	副査教授	杉野 法広	
Integrated Analysis of Transcriptome and Histone Modifications in Granulosa Cells During Ovulation in Female Mice (マウス顆粒膜細胞の黄体化過程における遺伝子発現とヒストン修飾の統合解析)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Integrated Analysis of Transcriptome and Histone Modifications in Granulosa Cells During Ovulation in Female Mice (マウス顆粒膜細胞の黄体化過程における遺伝子発現とヒストン修飾の統合解析)			
掲載雑誌名 Endocrinology 第162巻 第9号 P.1 ~ P.17 (2021年9月掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>(目的) 排卵期の黄体形成ホルモン (LH) サージは、顆粒膜細胞 (GCs) において、遺伝子発現や細胞機能の急激な変化を引き起こし、黄体化を誘導する。本研究では、黄体化過程の GCs における遺伝子発現の経時的変化と、エピジェネティックな遺伝子発現制御機構に着目し、ゲノムワイドに黄体化過程の遺伝子発現と細胞機能変化を明らかにすること、および遺伝子発現制御や細胞機能変化とヒストン修飾 H3K4me3 変化の関連性を明らかにすることを目的とした。</p> <p>(方法) 幼若雌マウスに eCG-hCG 注射による過排卵刺激を行い、hCG 投与前、投与後 4 時間、12 時間の時点で GCs を回収し、RNA シークエンスと H3K4me3 抗体を用いた ChIP シークエンスを行った。</p> <p>(結果) RNA シークエンスにより、多数の発現変動遺伝子が同定され、遺伝子発現の時間的変化に応じて 8 つのパターンに分類された。多くの遺伝子は、hCG 刺激後 4 時間で一過性に発現上昇または低下していた。これらの遺伝子群に関連する細胞機能を Gene Ontology 解析で調べたところ、ステロイド産生、排卵、卵丘細胞複合体の膨化、血管新生、免疫、活性酸素代謝、炎症反応、脂質代謝、オートファジーが同定された。さらに、DNA 修復と細胞サイズの増大という 2 つの機能がこれまでに報告されていない細胞機能として同定された。ChIP シークエンスにより、黄体化過程ではゲノム全域にわたって H3K4me3 が急激に変化し、遺伝子発現に関与することが示唆された。mRNA 発現データと H3K4me3 のデータを統合解析したところ、H3K4me3 はステロイド産生、排卵、COC の拡大、血管新生、炎症反応、免疫、活性酸素代謝、脂質・糖代謝、オートファジー、細胞サイズの調節などに関与することが示唆された。</p> <p>(結論) LH サージ後の黄体化過程にある GCs において、遺伝子発現はゲノムワイドに変化し、細胞機能が動的に変化する。H3K4me3 の変化は、これらの急激な遺伝子発現制御に関与し、種々の細胞機能を調節することで GCs の黄体化に寄与する可能性が示された。</p>			
<p>本研究成果は、顆粒膜細胞の黄体化における新たな機能とその調節機構を明らかにしたものであり、また不妊症の原因となる黄体機能不全の病態解明や治療法に繋がるものでもあり、学位論文として価値あるものと認めた。</p>			