



Homologous recombination is reduced in female embryonic stem cells by two active X chromosomes

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-10-20 キーワード: 作成者: 田村, 友香 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00003907">http://hdl.handle.net/10271/00003907</a>

## 論文審査の結果の要旨

哺乳類メス細胞において、2本あるX染色体のどちらか一方の不活化が起きるが、メス胚性幹細胞(ES細胞)においてはX染色体が2本とも活性化している。ES細胞を用いたジーンターゲティング法において、その組換え体の出現率がメスES細胞で低いことを申請者らは経験的に認知しており、メスES細胞で相同組換え(HR)効率が低下することが示唆されていたが、その原因説明はなされていなかった。そこで本研究では、HR効率とX染色体の活性化に関する検討を行った。

申請者は同系統雌雄のマウスES細胞に、ドキシサイクリン投与によって非コードRNA X-inactive specific transcript(*Xist*)を発現誘導する系を導入し、1本のX染色体の不活化したES細胞株を樹立した。カンプトテシン(相同組換え効率の検出)またはエトポシド(非相同末端結合NHEJ効率の検出)添加後の生存率の算出、遺伝子ターゲティングベクターを利用した相同組換え体出現率の算出、HRおよびNHEJ効率検証レポーターによる算出のいずれの方法でも、メスES細胞でHRが減少していたが、X染色体不活性化の誘導によりHR効率は増加した。次世代シーケンスでこの差を起こす遺伝子の探索を行い、特にHRに関係することが知られているX染色体上の*Brcc3*を取り上げた。メスES細胞で*Brcc3*をノックダウンするとHR効率が増加した。オスES細胞での*Brcc3*の過剰発現では変化がなかったため、メカニズムは複雑な要素を含むようである。一方、ヒト乳がん例でも*BRCC3*高発現と*XIST*低発現例が予後不良であることがわかった。今回観察された発生期の現象はヒトがん予後予測などにも応用可能であり、生物学的価値のみならず、医学的価値も高いものと評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 梶村 春彦

副査 才津 浩智 副査 鈴木 哲朗