HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

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 (Ja): キーワード (En): 作成者: 田村, 友香 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003907

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ッ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、その原因解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、遺伝子ターゲッ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。次世代シークエ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ので、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