

28 ほ乳類のオス化の分子メカニズムの解明	立花 誠
--------------------------	------

【目的】 2020年に私たちは、それまで単一エクソンと考えられてきたマウス性決定遺伝子 *Sry* の遺伝子座に「隠れたエクソン」が存在すること、さらにそのエクソンが、これまで未同定だった真の性決定因子 **SRY-T** タンパク質の C 末端をコードすることを明らかにした。またこの研究により、既知の性決定因子 **SRY-S** がタンパク質分解を受ける機能不全分子であることも分かった。これらの私たちの研究成果は、これまで **SRY-S** をもとに構築されてきたマウスのオス化の分子機構も見直しを促すものであった。すなわち、真の性決定因子 **SRY-T** を材料にしてマウスのオス化機構を再構築する必要があった。本研究では、**SRY-T** と協調して働くパートナー分子を同定することで、ほ乳類オス化カスケードのスイッチングの分子機構の実体を明らかにする。

【方法】 TurboID と呼ばれる変異型ビオチン化酵素を用い、細胞内で **SRY-T** タンパク質に近接して存在するタンパク質を網羅的に同定する。それら **SRY-T** 相互作用タンパク質のうちで、胎仔期のマウス生殖腺において性決定を実行する細胞（プレセルトリ細胞）で発現が特異的に高い分子を選抜し、**SRY-T** の相互作用分子の候補とする。得られた候補分子について変異体マウスを作製し、生殖腺の性分化の表現型解析を行う。

【結果】 **SRY-T** の相互作用分子の候補として、**BAHCC1** タンパク質を同定した。**BAHCC1** タンパク質は TurboID-**SRY-T** 融合タンパク質によってビオチン化されること、*Bahcc1* 転写産物はプレセルトリ細胞特異的に高く発現していることを見出した。遺伝学的な解析により、*Bahcc1* を欠損した XY マウスはオスに分化することが分かった。

本研究の概要：真の性決定因子 **SRY-T** の相互作用分子を同定し、マウスのオス化機構を理解する

