

論 文 内 容 要 旨

題目 PITHD1 is a proteasome-interacting protein essential for male fertilization

(精巣内プロテアソームに会合する分子 PITHD1 の機能解析)

著者 Hiroyuki Kondo, Takafumi Matsumura, Mari Kaneko, Kenichi Inoue, Hidetaka Kosako, Masahito Ikawa, Yousuke Takahama, Izumi Ohigashi

令和 2 年 1 月発行 Journal of Biological Chemistry に掲載予定

内容要旨

プロテアソームはタンパク質を分解し、細胞内タンパク質の恒常性維持や免疫応答など、様々な生命現象において重要な役割を担う酵素複合体である。プロテアソームの酵素活性を担う 20S プロテアソームには、多くの細胞で発現する構成型プロテアソーム以外に、3 つの組織特異的プロテアソームが存在することが報告されている。免疫プロテアソームは、主に抗原提示細胞で発現され、酵素活性を有するサブユニットである  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 5$  の代わりに  $\beta 1i$ ,  $\beta 2i$ ,  $\beta 5i$  サブユニットが組込まれ、MHC クラス I に提示される抗原のプロセッシングに重要な役割を果たす。胸腺プロテアソームは、免疫プロテアソームの  $\beta 5i$  サブユニットの代わりに  $\beta 5t$  サブユニットが組込まれたプロテアソームであり、cTEC で特異的に発現され、CD8 陽性胸腺細胞の正の選択を惹起する自己抗原ペプチドの産生を担う。精巣プロテアソームは、恒常型プロテアソームの  $\alpha 4$  サブユニットの代わりに  $\alpha 4s$  サブユニットが組込まれたプロテアソームであり、精子形成に関与することが知られている。

我々が発見した PITHD1 は、プロテアソームと会合しうるドメインを有する分子であり、胸腺を構成する胸腺皮質胸腺上皮細胞 (cTEC) と精巣で高く発現されるが、その生理的役割やプロテアソームへの会合能は不明である。

そこで我々はまず、PITHD1 と胸腺や精巣で発現されるプロテアソームへの会合を免疫沈降法で検討した。PITHD1 は精巣内の免疫プロテアソームと会合するが、精巣プロテアソームや胸腺で発現する免疫プロテアソーム、胸腺プロテアソームには会合しないことが明らかになった。次に、PITHD1 の生体内での機能を明らかにするために、PITHD1 欠損マウスを作製した。PITHD1 欠損マウスの胸腺の形成は正常であり、cTEC の分化や機能にも異常は見られなかった。一方、PITHD1 欠損オスマウスでは、精子の形態異常および運動障害を伴う重度の不妊

## 様式(8)

症を発症することが明らかになった。また、精巣では、PITHD1は伸長精子細胞で発現し、この細胞でのプロテアソーム活性がPITHD1欠損により有意に低下することが明らかになった。さらに、精子のプロテオーム解析から、PITHD1欠損マウスでは、生殖能獲得に関与するタンパク質の発現が低下することが明らかになった。これらの結果から、PITHD1は精子形成に重要なプロテアソーム会合分子であることが明らかになった。

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1443</b> 号	氏名	近藤 博之
審査委員	主査 峯岸克行 副査 片桐豊雅 副査 親泊政一		

題目 PITHD1 is a proteasome-interacting protein essential for male fertilization  
(精巣内プロテアソームに会合する分子 PITHD1 の機能解析)

著者 Hiroyuki Kondo, Takafumi Matsumura, Mari Kaneko, Kenichi Inoue, Hidetaka Kosako, Masahito Ikawa, Yousuke Takahama, Izumi Ohigashi  
令和2年2月7日発行  
Journal of Biological Chemistry 第295巻第6号  
1658 ページから 1672 ページに発表済  
(主任教授 竹本 龍也)

要旨 プロテアソームに会合しうるドメインを有する PITHD1 は、T 細胞の分化を担う胸腺皮質上皮細胞、および、精巣で高く発現するが、生体内での機能は不明であった。申請者は、胸腺と精巣における PITHD1 のプロテアソームへの会合能を検討すると共に、PITHD1 欠損マウスを作製し、当該分子の生体内における機能について検討した。得られた結果は以下の通りである。

1. PITHD1 は精巣で発現する免疫プロテアソームと会合するが、精巣特異的プロテアソーム、および、胸腺で発現するプロテアソームには会合しない
2. PITHD1 欠損マウスは、精子の形態異常と運動障害を伴う重度の雄性不妊を発症する。
3. PITHD1 欠損マウスでは、精巣細胞のプロテアソーム活性が低下し、精子の生殖能に關与するタンパク発現が減少する。

4. PITHD1 欠損マウスの胸腺の機能は正常である。

以上の結果より、申請者は、PITHD1 は正常な精子の形成と生殖能に重要なプロテアソーム会合分子であることを明らかにした。

本研究は、雄性生殖能の機能解明に資するものであり、生殖医学研究の発展に寄与するところが大きく、学位授与に値すると判定した。