

【基盤研究(S)】

生物系(生物学)



研究課題名 生殖細胞の性分化と精子幹細胞の維持を支える分子機構

国立遺伝学研究所・系統生物研究センター・教授・ **さが ゆみこ**
相賀 裕美子

研究分野：発生生物学

キーワード：生殖細胞、精巢、Nanos, RNA, 減数分裂、幹細胞

【研究の背景・目的】

マウス、ヒトなどの哺乳類において生殖細胞は発生の初期から体細胞系列から分離し、独自の維持システムを確立する。胎生期では、性分化過程をへて、精子・卵子への決定をうける。生殖細胞は唯一、次世代に受け継がれる細胞であり、その性分化決定機構とその維持機構の理解は個体の維持のみならず、種の維持に必須な基本概念をもたらす。我々は、これまでに種をこえて生殖細胞のみに発現し機能する RNA 結合蛋白質 Nanos2 及び Nanos3 に関する解析を行ってきた。近年この中でも特に Nanos2 蛋白質が生殖細胞の雄性分化及び精子幹細胞システムの構築と維持に重要な鍵分子であることを突き止めた。生殖細胞はその独自性の維持機構や、減数分裂の制御機構のみならず、哺乳類に特徴的なインプリンティング確立などエピジェネティックな側面からも注目されている。このような、生殖細胞特異的なシステムを維持する機構の解明は、種を越えて維持されてきた生殖細胞の形成機構に加えて細胞生物学、幹細胞システムなどの理解につながる重要な情報を寄与する。マウスをモデルとして、胎生期における雄性生殖細胞の分化機構、さらに生後の周期的精子形成システムの理解を目指した研究を行う。

【研究の方法】

生体内における生殖細胞の性分化と精子幹細胞の維持機構の解明を目指して以下の4つの計画を平行して走らせる。

計画1) 生殖細胞の性分化制御機構 (Nanos2 の機能解析を柱として)

生殖細胞が生殖巣に入ると、生殖細胞は性分化過程に入る。この過程で雄特異的に発現する Nanos2 が雌のカスケードを抑制し雄の性分化を誘導する。Nanos2 の上流・及び下流の遺伝子群を同定し、主に個体レベルの機能解析を通して生殖細胞性分化機構の分子機構を明らかにする。

計画2) 生後の精子幹細胞システムの維持機構

Nanos2 は、生後の精巣内で未分化な精原細胞に発現しており、精子幹細胞の維持に必要である(未発表)。Nanos2 の発現制御系(遺伝子欠損と強制発現)を利用して、生殖幹細胞の維持と分化の制御機構の解明を目指す。

計画3) 精子形成の周期性の基盤となるセルトリ細胞の周期性の分子基盤

生後の精子形成は規則正しい時間的空間的制御下で進行するが、それを可能にしているのが精子幹細胞および各分化段階のすべての雄性生殖細胞と相互作用するセルトリ細胞が作る微細環境であると考えられる。我々はセルトリ細胞の機能解析を通して精子形成の周期性を作り出す分子機構を解析する。

研究計画4) RNA 結合蛋白質としての Nanos 蛋白質の作用機序の解明

Nanos は直接標的 RNA と結合するのではなく、パートナーである他の RNA 結合蛋白質と共同して標的 RNA の翻訳を抑制すると考えられている。そこで胎生期および生後において Nanos2 と相互作用する蛋白質及び結合 RNA を同定し、Nanos2 の作用機構を解明する。

【期待される成果と意義】

我々は個体レベルでの解析をもとに正常発生における生殖細胞分化の分子機構を解明する。すでに細胞培養系を用いた卵子や精子の分化の報告はいくつかなされているが、正常発生におけるメカニズムの理解なしには到底応用は不可能である。生殖細胞の発生分化のメカニズム解明は ES あるいは iPS 細胞からの in vitro 分化系の確立に貢献する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Suzuki A, **Sagai Y**. Nanos2 suppresses meiosis and promotes male germ cell differentiation. *Genes & Develop.* 22, 430-435, 200
- Tsuda, T. Sasaoka, Y. Kiso, M. Abe, K. Haraguchi, S. Kobayashi, S. and **Sagai, Y**. Conserved role of nanos proteins in germ cell development. *Science* 301:1239-1241, 2003.

【研究期間と研究経費】

平成21年度－25年度

160,000千円

ホームページ等

<http://www.nig.ac.jp/labs/MamDev/home-j.html>