

【基盤研究(S)】

生物系 (生物学)



研究課題名 生殖細胞の性分化機構

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

研究課題番号：17H06166 研究者番号：50221271

研究分野：発生生物学

キーワード：生殖細胞

【研究の背景・目的】

生殖細胞が精子になるか、卵子になるかという性決定の機構に関しては、不明の点が多い。基本的に生殖細胞の性は個体の性、すなわち精巣・卵巣の環境下で決まる。しかし、生殖細胞の性が、精巣・卵巣のなかでどのように決まるのかという問題に対しては、あまり研究されてこなかった。

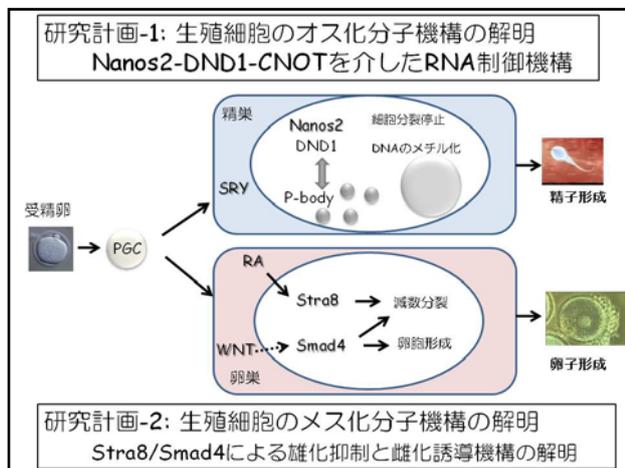
我々は、生殖細胞の性分化機構に焦点をあて、オス化、メス化に必須な分子機構の解明を目指す。オス化に関しては、RNA 制御のマスター因子である Nanos2 とそのインタラクター CNOT 複合体及び DND1 が標的 RNA を認識し抑制する分子機構の全容を明らかにする。特に生殖細胞特異的な RNA マシナリーの、体細胞における再構成系の確立を目指す。メス化機構に関しては、メス化決定因子である Smad4 と Stra8 の標的を明らかにし、性転換を指標とした *in vivo* 機能解析を行うことで、これらの遺伝子が介するメス化の分子機構を明らかにする。

【研究の方法】

研究計画 1：オス化に関わる RNA 制御機構の解析

Nanos2 とその共役因子 DND1 及び CNOT 複合体と RNA 制御の中心として機能する P-body に着目し以下の実験を行う。1) Nanos2 の機能発動における P-body の必要性を明らかにする。

2) Nanos2-DND1-CNOT の生殖細胞における機能発現に必須な因子を同定し、標的 RNA 認識機構を明らかにする。最終的には体細胞における再現実験により生殖細胞特異的な RNA 制御機構を明らかにする。



研究計画 2：メス化、すなわち、生殖細胞の性分化決定機構の解明を目指す。メス化因子 Stra8 及び Smad4 の標的を同定し、これらの因子の欠損がどのような遺伝子の変動を誘起することにより、メスからオスへの性転換を誘起するか、ES 細胞を介したキメラ解析系を用いて責任因子を同定する。

【期待される成果と意義】

哺乳類生殖細胞のオス化には Nanos2 を介した生殖細胞特異的な RNA マシナリーが必要である。RNA 制御機構を掘り下げ、その RNA マシナリーを体細胞で再現することが可能になれば、標的 RNA の同定や、検定も容易になり、体細胞から RNA 制御を介して生殖細胞化することが可能になるかもしれない。さらに他の RNA 結合タンパク質への応用や RNA の操作技術の革新にも貢献する。

メス化機構の解明は生殖細胞の性決定の理解につながると考えられる。これまで、Y 染色体にコードされる SRY 遺伝子が体細胞のオス化を誘導し、その結果として生殖細胞がオス化すると理解されてきた。しかし、我々の最近の結果（卵巣で生殖細胞をオス化できる）は、生殖細胞のオス化に必要な因子があるとしてもそれはオス特異的ではないことを示した。このことは、生殖細胞においてメス化誘導が性決定の要であることを示唆しており、その分子機構の解明は生殖細胞の性決定機構の理解に大きく貢献することが期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Suzuki A, Niimi Y, Shinmyozu K, Zhou Z, Kiso M, Saga Y. Dead end1 is an essential partner of NANOS2 for selective binding of target RNAs in male germ cell development. *EMBO Rep.* 17(1):37-46 (2016).
- ・ Wu Q, Fukuda K, Kato Y, Zhou Z, Deng C-X, Saga Y. Sexual Fate Change of XX Germ Cells Caused by the Deletion of SMAD4 and STRA8 Independent of Somatic Sex Reprogramming. *PLOS Biol.* 14(9):e1002553 (2016)

【研究期間と研究経費】

平成 29 年度～33 年度 156,200 千円

【ホームページ等】

<http://www.nig.ac.jp/labs/MamDev/home-j.html>
>.3