

# 私たちと一緒にマウスの発生遺伝学的研究を行いませんか？

## 発生工学研究室

Tel: 055-981-6829, Fax: 055-981-6828

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

### 研究室構成員

相賀裕美子（教授） [ysaga@nig.ac.jp](mailto:ysaga@nig.ac.jp)

加藤譲（助教）、安島理恵子（助教）、木曾 誠（技官）

平野 孝昌(PD), 井上弘貴 (PD), 岡田甫 (PD),

島田龍輝 (D5), Danelle Wright (D4), Jessica Kim (D4)

### 現在の主なテーマ

#### 1. 発生工学的手法の改革と開発

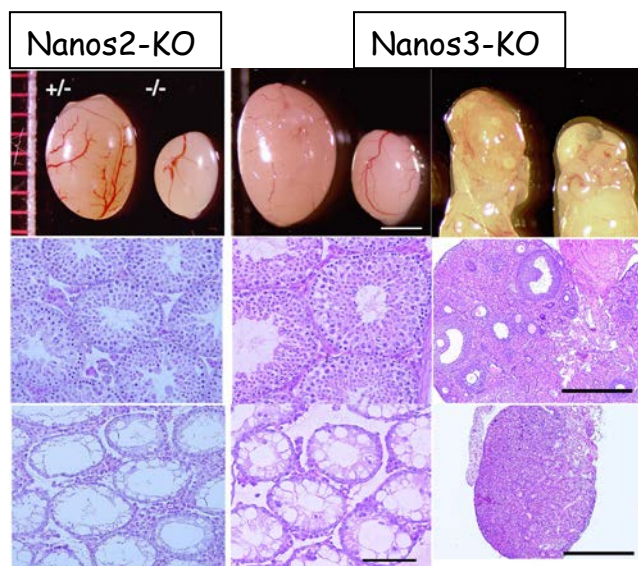
我々の研究室では、主に **CRISPR/CAS9** を用いた遺伝子改変技術を用いて、遺伝子ノックアウトマウス、遺伝子可視化マウス等を作成して、マウスの発生現象の解明を目指した研究を行っています。また最近では**デグロン系を用いたタンパク質分解マウスの開発**や、**RNA の可視化マウスの作成**など、遺伝子改変技術の開発・応用も進めており、新たなテクノロジーの導入を目指しています。このような**発生工学的技術に興味のある学生も募集**しています。

#### 2. 生殖細胞の発生機構

生殖細胞は、発生の初期から体細胞系列と分離し、独自の発生プログラムを開始させます。最初に形成された始原生殖細胞は腸管の壁を移動し、最終的に精巣（雄）か卵巣（雌）に入って、精子及び卵子に分化します。我々は、生殖細胞の発生、分化に重要な働きをしている **RNA 制御機構**をはじめとして、生殖細胞の性分化、精子形成及び卵子形成の分子機構の解明を目指した解析を行っています。

##### 2-1) RNA 結合タンパク質 Nanos2 及び Nanos3 遺伝子の機能解析

マウスの生殖細胞の分化には 2 種類の Nanos 遺伝子が重要な機能を果たしています。Nanos3 を欠損すると始原生殖細胞が欠損し、雌雄ともに不妊になります。一方、Nanos2 は雄特異的な因子で雄のみ不妊になります。我々は、Nanos タンパク質のパートナーである DND1 を同定し、この複合体が P-body と呼ばれる顆粒を形成し、RNA の制御に関与することを見出しています。現在、その**標的 RNA の同定**および、**RNA 制御の分子機構を RNA-seq やライブイメージング技術を導入して解明**しようとしています。

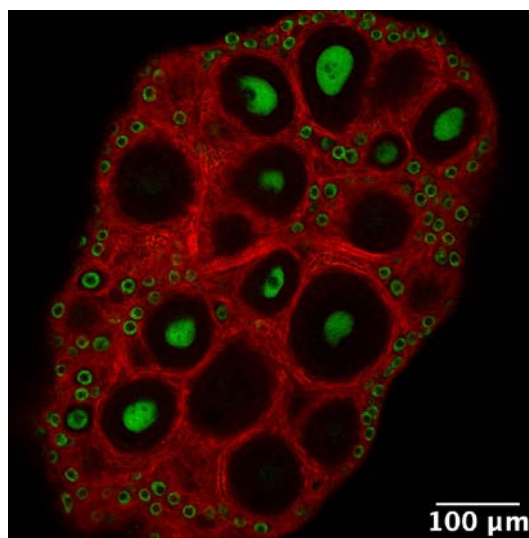


## 2-2) 生殖細胞の性分化機構

マウスの場合、始生殖細胞は卵子にも精子にも分化できる能力を持っていますが、胎仔の精巣あるいは卵巣に入ると体細胞からの誘導により性が決まります。しかしながら実際にどのような因子が生殖細胞の性を決定するのかそのメカニズムは不明でした。最近、我々は、生殖細胞の雌性化には 2 つの因子 **SMAD4/STRA8** が必須であることを証明しました。特に**雌性分化には SMAD4 が重要な役割を果たします。現在のその標的を探索中です**。また雄性化に関しては、**Nanos2** の誘導が必須であることは明らかになっていますが、まだその誘導因子の同定には至っていません。現在、検討中です。

## 2-3) 卵子形成機構の解明

次世代の元となる卵子は原始卵胞と呼ばれる未成熟な卵母細胞から作られます。ヒトの場合、卵巣にはおよそ 20 万個の原始卵胞がストックされています。長期間に渡り女性が卵子を作り続けるには**原始卵胞を安定に維持しつつ秩序的に卵子への発達を促すメカニズム**が存在するはずですが、未だによく分かっていません。このメカニズムを明らかにすることは早発閉経などの女性不妊症の予防や治療法の開発に大きく貢献することが期待されています。私達は発生遺伝学をはじめとして様々な角度からこの問題に取り組んでいます。これまでに、原始卵胞の形成とその持続に関与する複数の RNA 結合タンパク質を同定し、現在その機能解析を進めています。また最近**は蛍光タンパク質を用いて卵母細胞を光らせ、画像解析技術を用いて原始卵胞の動態解析も進めています**。卵巣にはまだ多くの謎があり、未発見の現象がこれからたくさん見つかることが予想されます。皆さんの参加をお待ちしています。写真：マウス卵巣（緑：卵母細胞 赤：細胞膜）



## 最近の主な業績

1. Kato Y, Katsuki T, Kokubo H, Masuda A, Saga Y. *Dazl* is a target RNA suppressed by mammalian NANOS2 in sexually differentiating male germ cells. *Nature Communications*. 7:11272. doi: 10.1038/ncomms11272, 2016
2. Zhou Z, Shirakawa T, Ohbo K, Sada A, Wu Q, Hasegawa K, Saba R, Saga Y. RNA Binding Protein Nanos2 Organizes Post-transcriptional Buffering System to Retain Primitive State of Mouse Spermatogonial Stem Cells. *Dev Cell*. 34(1):96-107, 2015
3. Suzuki A, Igarashi K, Aisaki K, Kanno J, Saga Y. NANOS2 interacts with the CCR4-NOT deadenylation complex and leads to suppression of specific RNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107:3594-9, 2010
4. Sada A, Suzuki A, Suzuki H, Saga Y. The RNA-binding protein NANOS2 is required to maintain murine spermatogonial stem cells. *Science*. 325:1394-8, 2009
5. Suzuki A, Saga Y. Nanos2 suppresses meiosis and promotes male germ cell differentiation. *Genes & Develop*. 22, 430-435, 2008