

発生遺伝学研究部門

小 林 悟

岡崎研究機構 3 研究所の共通施設として統合バイオサイエンスセンターが設立され、その 1 部門として本研究部門が産声をあげたのは、2000 年 4 月である。実質的な研究のスタートは、私が筑波大学より本研究部門の教授として赴任した 1 年後となる。私とともに筑波大学から移ってきたのは、助手 1 名、ポスドク 1 名、学生 2 名のみで、これに技官 1 名、ポスドク 2 名と学生 1 名が加わり、新たな研究の体制ができあがった。当時は、基礎生物学研究所 1 階に間借りをしていたが、山手地区に新たな研究棟が新築されたのに伴い 2 度目の引っ越しをおこなうこととなった。ちょうど岡崎研究機構が法人化され自然科学研究機構が発足した 2004 年 4 月のことである。法人化に伴ってセンターの名称も岡崎統合バイオサイエンスセンターと改称され、岡崎の名を冠する唯一の研究施設となった。さらに、本研究部門は、基礎生物学研究所の 1 部門としても位置づけられ、現在に至っている。この数年間を振り返ってみると、新しい研究を展開するための基礎を作り上げることができた貴重な時期であった。しかし一方で、大学と研究所の違いにとまどい、研究室のセットアップと引っ越しの繰り返しの日々でもあったように思える。

1. 私たちがめざす研究

ショウジョウバエにおける生殖細胞形成過程の各ステップを制御するメカニズムを明らかにすることが本研究部門がめざす目標である(図 1)。生殖細胞は、卵や精子として次代に生命を伝える唯一の細胞であり、この特殊な能力が故に、1 世紀以上にわたり多くの生物学者の興味を引きつけてきた。しかし、いまだに生殖細胞形成機構に関して不明な点が多く残されている。私たちが材料にしている

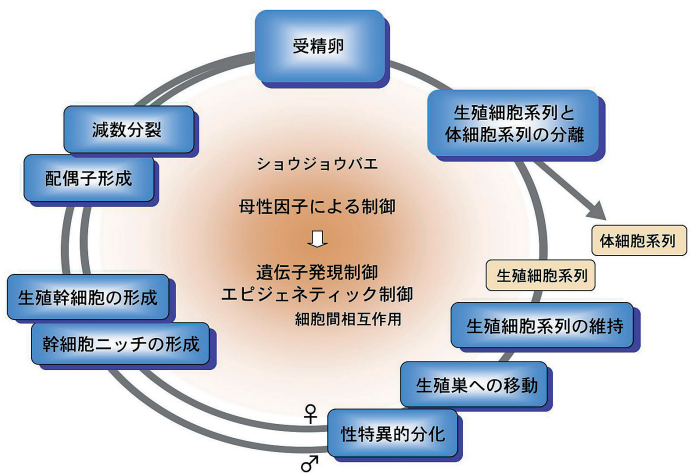


図 1. ショウジョウバエ生殖細胞形成過程

ショウジョウバエでは、卵の後端に局在する極細胞質と呼ばれる細胞質に生殖細胞の形成に必要な働きをもつ複数の因子が含まれているという特徴を持っている。そこで、極細胞質に局在する分子

を同定し、それらの機能を明らかにする。さらに、その分子の機能を他の動物において解析することにより、ショウジョウバエを含めた動物における生殖細胞形成機構を明らかにできると考えている。

このショウジョウバエを用いた研究は、筑波大学で私が師事していた岡田益吉教授（現国際高等研究所副所長）の研究にルーツをたどることができる。岡田教授は、米国留学中に紫外線照射により不妊化した卵に、極細胞質を細いガラス管を用いて移植すると妊性が回復することを見だし（1974年）、帰国後この移植の系を用いて数多くの研究をおこなってきた。ショウジョウバエの研究では遺伝学が主流となりつつある中で、実験発生学的手法と分子遺伝学的手法を組み合わせた研究はユニークなものであった。私はこの研究を引き継ぎ、岡崎の地で新たな研究を展開させるべく発生遺伝学研究部門を旗揚げしたのである。この研究の流れにおいて、本研究部門のネーミングは研究内容とそぐわないように思えるが、上記の研究手法に加え、遺伝学のエレガントな思考と手法をも取り込みたいという初心を込めて命名した。

2. これまでの成果

発生遺伝学部門でこれまでにこなってきた研究は、筑波大から継続した研究と新たな研究が交錯していた。継続した研究として「極細胞形成に関わるミトコンドリア rRNA の解析」および「極細胞の分化過程で機能する Nanos タンパク質の解析」を、新規研究として「極細胞質および極細胞に分布する mRNA の網羅的同定」をおこなってきた。

「極細胞の形成に関わるミトコンドリア rRNA の解析」

胚発生過程の初期に形成される極細胞と呼ばれる細胞が、ショウジョウバエにおいて生殖細胞に分化できる唯一の細胞である。極細胞形成因子の一つとして、ミトコンドリア large ribosomal RNA (mtlrRNA) が同定されていた。ミトコンドリア内で転写される mtlrRNA は、極細胞質中でミトコンドリアから極細胞質中のみ観察される極顆粒と呼ばれる構造物に移送され、極細胞形成に関与した後に分解されることを明らかにした。さらに、mtlrRNA が、ミトコンドリア small ribosomal RNA (mtsrRNA) とともにミトコンドリア・タイプのリボソームを極顆粒上で形成すること、このリボソームによる翻訳が極細胞形成に必要なことも明らかとなった。これは、ミトコンドリアのリボソームが、細胞質中で機能することにより、細胞の分化に関与する初めての例である。

「極細胞の分化過程で機能する Nanos タンパク質の解析」

正常な発生過程において、極細胞は、生殖巣へと移動し、生殖巣中で卵や精子である生殖細胞に分化する。この極細胞の分化過程に関わる分子の1つとして Nanos タンパク質が知られている。Nanos は、極細胞質に分布し、極細胞に取り込まれる。極細胞中で、Nanos は、特定の mRNA の翻訳を抑制する働きを持つ。これまでに、Nanos により翻訳が抑制される mRNA として、cyclin-B、importin- α 2、head involution defective (hid) mRNA を同定した。Nanos は、これらの RNA の翻訳を抑制することにより、極細胞の分裂、体細胞性遺伝子の転写、極細胞のアポトーシスを抑制することが明らかとなった。特に、体細胞性遺伝子の転写を抑制することにより、Nanos は極細胞の体細胞分化を阻害するという発見は重要である。生殖細胞には、体細胞に分化しないように、遺伝子発現

をサイレントな状態に維持する機構が備わっていると長い間考えられてきたが、その機能の一端を担う分子が Nanos であった。

「極細胞質および極細胞に分布する mRNA の網羅的同定」

生殖細胞としての決定に関わる分子 (母性因子) は、mRNA として極細胞質に局在し、極細胞内に取り込まれた後に生殖細胞特異的な胚性遺伝子の発現を引き起こすと考えられている。そこで、セルソーターを用いて各発生段階の胚から極細胞のみを単離しマイクロアレイ解析をおこない、極細胞に enrich する mRNA の同定を試みてきた。その結果、初期の極細胞中に取り込まれる母性 mRNA をコードする約 200 の母性遺伝子、胚発生の中期から後期にかけて極細胞中で発現する約 300 の胚性遺伝子を同定した。さらに、胚生殖巣の EST 解析やマイクロアレイ解析もおこない、胚生殖巣を構成する体細胞で発現する遺伝子も多数同定している。現在、これら転写産物の機能解析を開始している。

3. 今後の展開

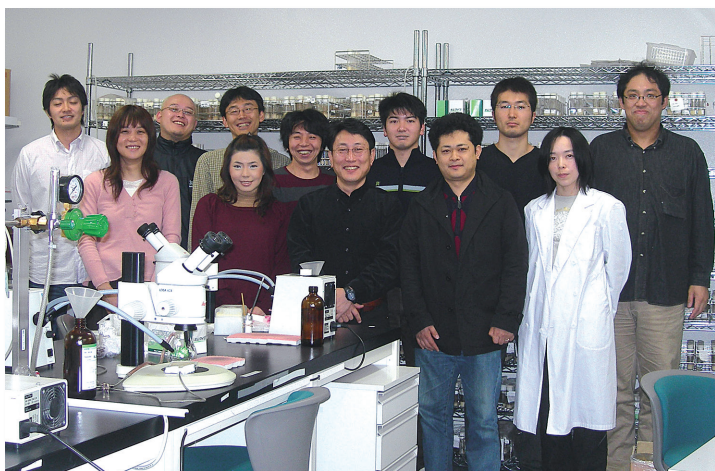
「極細胞質および極細胞に分布する mRNA の網羅的同定」は、発生遺伝学研究部門だけでなく当該分野の研究の基盤を築くものである。これをもとに、極細胞中における遺伝子発現制御機構を明らかにしつつある。また、これら遺伝子の機能解析から新たな研究テーマも産み出されつつある。たとえば、生殖幹細胞ニッチの形成メカニズムの解析や極細胞中における SUMO 化の機能解析などがそれぞれである。今後、このデータを活用し、生殖細胞形成機構の総合的理解をめざしたい。

私が大学で発生学を学び、研究者をめざし大学院に進学した時期は、ちょうど基礎生物学研究所の創生期にあたっていた。当時、基礎生物学研究所から発信される数々の業績や著書にふれ、いつの日にか基礎生物学研究所で研究ができるような身分になりたいと、博士課程のテーマと格闘していたことを思い出す。そして、いま基礎生物学研究所の一員として設立 30 周年を迎えられることはとても光栄なことであり、当研究部門および基礎生物学研究所の発展のため努力を惜しまない所存である。

参考文献

1. Shigenobu, S., Kitadate, Y., Noda, C. and Kobayashi, S. (2006) Molecular characterization of embryonic gonads by gene expression profiling in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*. 103, 13728-13733.
2. Amikura, R., Sato, K. and Kobayashi, S. (2005) Role of mitochondrial ribosome-dependent translation in germline formation in *Drosophila* embryos. *Mech. Dev.* 122, 1087-1093.
3. Hayashi, Y., Hayashi, M. and Kobayashi, S. (2004) Nanos suppresses somatic cell fate in *Drosophila* germ line. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*. 101, 10338-10342.
4. Tsuda, M., Sasaoka, Y., Kiso, M., Abe, K., Haraguchi, S., Kobayashi, S. and Saga, Y. (2003) Conserved role of nanos proteins in germ cell development. *Science* 301, 1239-1241.
5. Amikura, R., Kashikawa, M., Nakamura, A. and Kobayashi, S. (2001) Presence of mitochondrial-type ribosomes outside mitochondria in germ plasma of *Drosophila* embryos. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 98, 9133-9138.
6. Asaoka-Taguchi, M., Yamada, M., Nakamura, A., Hanyu, K. and Kobayashi, S. (1999) Maternal Pumilio acts together with Nanos in germline development in *Drosophila* embryos. *Nature cell biol.* 1, 431-437.

7. Mukai, M., Kashikawa, M. and Kobayashi, S. (1999) Induction of indora expression in pole cells by the mesoderm is required for female germ-line development in *Drosophila melanogaster*. *Development* 126, 1023-1029 .
8. Iida, T. and Kobayashi, S. (1998) Essential role of mitochondrially-encoded large rRNA for germ line formation in *Drosophila* embryos. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 95, 11274-11278.
9. Kobayashi, S., Yamada, M., Asaoka, M. and Kitamura, T. (1996) Essential role of the posterior morphogen nanos for germline development in *Drosophila*. *Nature* 380, 708-711.



↑ 06年集合写真
01年集合写真 →

