

1. 時系列生命現象研究領域

1-1 発生遺伝

小林 悟（教授）

1) 専門領域：発生生物学

2) 研究課題：

- a) 極細胞の細胞死調節機構
- b) 雄生殖幹細胞ニッチ形成機構
- c) 極細胞の自律的性決定機構

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) 極細胞の細胞死調節機構

ショウジョウバエの卵中には生殖質と呼ばれる特殊な細胞質が局在しており、これを取りこんだ極細胞のみが生殖細胞に分化する。生殖質中には、生殖細胞の形成に関わる複数の母性因子が局在しており、このような因子の一つとして母性 Nanos タンパク質が知られている。これまでに、Nanos タンパク質が極細胞中でアポトーシス誘導遺伝子の1つである *head involution defective (hid)* mRNA の翻訳を抑制することにより、極細胞の維持を行なっていることが明らかとなっている。今年度は、極細胞中において *hid* の発現活性化に関わる遺伝子として、TNF ホモログをコードする *eiger* と Chk2 キナーゼ ホモログをコードする *loki* を同定した。極細胞中における *eiger* の発現は体細胞からの Dpp シグナルにより誘導され、*loki* 遺伝子産物は母性 RNA として生殖質に局在する。以上の結果は、体細胞からの誘導および母性因子の働きにより、極細胞は *hid* を発現しアポトーシスをおこす能力を獲得することを示している。

b) 雄生殖幹細胞ニッチ形成機構

極細胞は、生殖巣を構成する体細胞とともに胚生殖巣を構成する。これまでに、レセプター型チロシン・キナーゼをコードする *sevenless (sev)* が、雄の胚生殖巣後方の体細胞で発現し、その領域に生殖幹細胞ニッチが形成されるのを阻害していることが明らかとなった。また、Sev レセプターのリガンドを極細胞が発現していることも明らかとなり、極細胞から胚生殖巣へのシグナル伝達の初めての例となった。今年度は、Sev とともにニッチ形成を負に制御する受容体型膜タンパク質として *Egfr* を同定した。*Egfr* のリガンド分子は、極細胞により合成されることも明らかとなった。さらに、ニッチの形成を正に制御する受容体型膜タンパク質として *Notch* を同定した。*Notch* のリガンド分子は体細胞で合成されることから、体細胞間の相互作用によりニッチの形成が活性化されると考えられる。すなわち、体細胞間および体細胞／極細胞間のシグナル伝達により、ニッチ形成が厳密に制御されていることが明らかとなった。

c) 極細胞の自律的性決定機構

これまでに、SUMO 化に関わるタンパク質の機能を阻害すると、雌の極細胞のみが生殖巣へと移動する過

程で細胞死をおこすことが明らかとなっていた。このことは、生殖巣に到達するまでの期間に、極細胞の性差が自律的に決まることを示唆している。今年度は、この性差の形成に関わる遺伝子として、*Sex lethal (Sxl)* を同定した。*Sxl* は、雌の極細胞で一過的に発現し、雄の極細胞では発現が観察されない。雄の極細胞で *Sxl* を強制発現させると同時に SUMO 化の阻害をおこなうと、雌の極細胞と同様に細胞死を起こす。逆に、雌の極細胞で *Sxl* の機能阻害をおこなうと、SUMO 化阻害により引き起こされるはずの細胞死が阻害される。さらに、雄の極細胞で *Sxl* を強制発現させ、雌個体に移植すると、機能的な卵に分化することも明らかとなった。以上の結果は、*Sxl* が極細胞の性を決定する重要な遺伝子であることを示しており、生殖細胞系列自律的な性決定機構を明らかにした初めての例である。

4) 学術論文

J. Yatsu, M. Hayashi, M. Mukai, K. Arita, S. Shigenobu and S. Kobayashi, “Identification of maternal RNAs encoding transcription factors required for germline-specific gene expression in *Drosophila* embryos” *Int. J. Dev. Biol.*, **52**, 913-923 (2008)

K. Hashiyama and S. Kobayashi, “Expression of genes involved in sumoylation in the *Drosophila* germline” *Gene Expression Patterns*, (in press)

6) 国際会議発表リスト

Y. Kitadate and S. Kobayashi, “*Drosophila* male germline-stem-cell-niche formation is antagonistically regulated by Notch and Egfr signaling” Cold Spring Harbor Meeting, New York (U.S.A), (2008.10).

Y. Hayashi, Y. Tsuda, S. Kobayashi and H. Nakato, “The role of heparan sulfate proteoglycan in germline development of *Drosophila*” Cold Spring Harbor Meeting, New York (U.S.A), (2008.10).

7) 招待講演

小林悟, “ショウジョウバエの生殖細胞形成メカニズム” 生殖系列の世代サイクルとエピゲノムネットワーク 発足記念キックオフシンポジウム, 東京, (2008.3).

小林悟, “ショウジョウバエにおける生殖細胞形成機構” 第14回小型魚類研究会, 岡崎, (2008.9).

8) 学会および社会的活動

日本発生生物学会運営委員

9) 他大学での非常勤講師, 客員教授

藤田保健衛生大学医学部客員教授

11) 外部獲得資金

科学研究費補助金 特定領域研究, 「ショウジョウバエ始原生殖細胞の性分化機構」, 小林悟 (代表) (2007年-2008年)

科学研究費補助金 特定領域研究, 「ショウジョウバエ雄生殖幹細胞ニッチ形成に関わるシグナル分子」, 小林

8 研究領域の現状

悟（代表）（2008年）

科学研究費補助金 新学術領域研究, 「ショウジョウバエ卵巣/精巣におけるGSC/ニッチ・システムの解明」,

小林悟（代表）（2008年－2012年）