

# 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) 極細胞中における Nanos タンパク質の機能
- b) 極細胞の自律的性決定機構
- c) 雄生殖幹細胞ニッチ形成機構
- d) 生殖幹細胞ニッチにおけるヘパラン硫酸プロテオグリカンの役割

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) 極細胞中における Nanos タンパク質の機能

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。Nanos タンパク質は、RNA 結合タンパク質である Pumilio タンパク質とともに、特異的な mRNA の翻訳制御に関与する。これまでに、極細胞中において Nanos タンパク質が翻訳制御するターゲット mRNA を網羅的に同定することを試みてきた。その結果、6 種類の mRNA が極細胞中において Nanos により翻訳抑制を受けることが明らかとなった。これらターゲット mRNA のうち、細胞分裂制御に関わるものに関して機能解析を行なっている。

b) 極細胞の自律的性決定機構

これまでに、Sex lethal (Sxl) 遺伝子が、雌の極細胞中でのみ発現すること、その発現時期は極細胞が生殖巣へと移動する短い期間に限られることが明らかとなっている。また、ショウジョウバエの始原生殖細胞（極細胞）の雌化に Sex lethal (Sxl) が必須であることを明らかにしてきた。さらに、Sxl が発現することが極細胞の雌化に十分であることを証明することができた。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（論文投稿中）。これまでに、生殖細胞自律的な性決定機構の存在は予想されていたにもかかわらず、その実体は明らかではなかった。本研究は、生殖細胞自律的な性決定機構のマスター遺伝子を同定した初めての例である。現在、Sxl 下流の遺伝子カスケードを明らかにすることを試みている。

c) 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、受容体型膜タンパク質 Notch を介した体細胞間の相互作用により雄の生殖幹細胞ニッチの形成が活性化されることが明らかになっている。また、受容体型膜タンパク質である Sevenless (Sev) および Egfr が胚生殖巣の後半部の体細胞で活性化し、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も明らかとなっている。これら受容体のリガ

ンドは、極細胞で発現することから、極細胞の減少に伴い生殖幹細胞ニッチ領域が胚生殖巣の後半部へと拡大する。この機構は、極細胞数が減少した場合であっても、生殖幹細胞ニッチの拡大により、生殖幹細胞を確保するために必要である (Kitadate et al., 2010)。

d) 短鎖ペプチドによる変態期の遺伝子発現制御

11アミノ酸および32アミノ酸の短鎖ペプチドをコードするショウジョウバエ *polished rice* (*pri*) 遺伝子が、変態期において遺伝子発現制御に重要な役割を果たしていることを見いだした。*pri* 遺伝子の機能を一部欠いた変異体では、変態初期に発生が停止するが、これはステロイドホルモンの一種、脱皮ホルモン (エクジソン) に依存した遺伝子発現機構が一部損なわれることに起因することを明らかにした。また、*pri* 遺伝子はエクジソンに依存して発現することを明らかにしており、*pri* 遺伝子がエクジソンシグナル経路の重要な因子であることが明らかになった (Kondo et al., 2010)。

4) 学術論文

**Y. Kitadate and S. Kobayashi**, “Notch and Egfr signaling act antagonistically to regulate germline stem cell niche formation in *Drosophila* male embryonic gonads” *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.*, **107**, 14241-14246 (2010).

**T. Kondo, S. Plaza, J. Zanet, E. Benrabah, P. Valenti, Y. Hashimoto, S. Kobayashi, F. Payre, Y. Kageyama**, “Small Peptides Switch the Transcriptional Activity of *Shavenbaby* During *Drosophila* Embryogenesis” *Science*, **39**, 336-339 (2010).

**R. Niwa, K. Ito, T. Namiki, Y. Shimada-Niwa, M. Kiuchi, S. Kawaoka, T. Kayukawa, Y. Banno, Y. Fujimoto, S. Shigenobu, S. Kobayashi, T. Shimada, S. Katsuma, and T. Shinoda**, “*Non-molting glossy/shroud* encodes a short-chain dehydrogenase/reductase that functions in the “Black Box” of the ecdysteroid biosynthesis pathway” *Development*, **137**, 1991-1999 (2010).

5) 著書, 総説

林良樹, 小林悟, 中藤博志, “ショウジョウバエ生殖幹細胞システムにおけるニッチの場構築の分子機構” 細胞工学, **29**, 645-651 (2010).

6) 国際会議発表リスト

**K. Hashiyama, Y. Hayashi and S. Kobayashi**, “*Sex lethal* acts autonomously in the germline progenitors to initiate female development in *Drosophila*” CSHL meeting, Germ Cells, New York (USA), October, 2010.

**Y. Hayashi H. Nakato and S. Kobayashi**, “The role of heparan sulfate proteoglycans in *Drosophila* germline stem cell niche” CSHL meeting, Germ Cells, New York (USA), October, 2010.

7) 招待講演

**K. Hashiyama, Y. Hayashi and S. Kobayashi**, “Mechanism regulating sex determination of the germline progenitors in *Drosophila* embryos” Satellite Symposium to SDB and Japanese SDB Joint Meeting, Germ Cells, New Mexico (USA), August, 2010.

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

筑波大学非常勤講師

11) 外部獲得資金

科研費新学術領域研究（計画），「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）.

科研費基盤 B，「ショウジョウバエ生殖細胞系列の運命決定機構および性差形成機構」，小林悟（代表）（2009年－2011年）.

科研費若手研究 B，「ショウジョウバエ生殖幹細胞の「ニッチの場」形成の分子メカニズムの解析」林良樹（代表）（2009年－2011年）.

科研費若手研究（スタートアップ），「ショウジョウバエ生殖細胞系列における性決定機構」，橋山一哉（代表）（2009年－2011年）.

科研費新学術領域研究（計画），「遺伝学的アプローチによる高分子非コード RNA マシナリーの生理機能解析」，影山裕二（代表）（2009－2013年）.

科研費基盤 B，「上皮細胞の形態を制御する短鎖ペプチドの機能」，影山裕二（代表）（2008－2012年）.

内藤記念科学振興財団・科学奨励金，「非分泌性短鎖ペプチドによる細胞間コミュニケーションの新たなかたち」，影山裕二（代表）（2010－2011年）.