

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：63801

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2013～2017

課題番号：25112002

研究課題名(和文) RNA制御を介した生殖細胞の性特異的エピゲノムの確立

研究課題名(英文) Establishment of sexual epigenome of germ cell via RNA-mediated mechanism

研究代表者

相賀 裕美子(Saga, Yumiko)

国立遺伝学研究所・系統生物研究センター・教授

研究者番号：50221271

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 108,400,000円

研究成果の概要(和文)：生殖細胞の雄性分化にTGF- $\beta$ シグナル系、特にNodal/activin-SMAD2経路が重要であることを見出した。一方、雌性分化にはBMP-SMAD4経路が重要であることを明らかにした。この際、雌生殖細胞でSMAD4に加えてRAシグナルを欠損させると、卵巣内であっても、生殖細胞が雄化し性転換が誘導できることを発見した。この発見は、生殖細胞の雌化因子の発見と共に、雄化には、精巣特異的な誘導因子は必須でないという予想外のモデルを提唱できた。また、Nanos2のパートナー蛋白質であるRNA結合蛋白質DND1がNanos2の標的RNAの認識と結合に必須であることを証明した。

研究成果の概要(英文)：We found that the TGF- $\beta$  signaling system, especially the Nodal/activin-SMAD2 pathway, works upstream of Nanos2, an RNA binding protein essential for germ cell male differentiation. On the other hand, we found that the BMP-SMAD4 pathway is important for female differentiation. We showed that removal of two factors, Stra8 and SMAD4 in female germ cells resulted in induction of prospermatogonia, even in the ovary. Based on this finding, we proposed that an unexpected model that testis-specific inducers are not essential for the determination of maleness in germ cells. We demonstrated that RNA binding protein DND1, a partner protein of Nanos2, is essential for recognition and binding of Nanos2 target RNA.

研究分野：発生遺伝学

キーワード：生殖細胞 性分化 RNA制御 Nanos2 Stra8

### 1. 研究開始当初の背景

生殖細胞の形成機構の解明を目指した研究は国内外で活発に行われており、昨今は、iPS技術や、ダイレクトリプログラミングの有効性が次々に報告され、今後、精子・卵子を培養系で作りに出せる可能性は非常に高い。しかしそのような応用的研究の前に解決しなければならない多くの基礎的な問題がある。我々は現在ブラックボックスになっている生殖細胞の性分化プログラムの理解を試みる。正常発生において雄性・雌性生殖細胞のエピゲノムがどのように確立されていくかというそのメカニズムの解明を目指す。我々は、10年ほど前からこの問題に取り組んできた。その鍵を握っている因子がRNA結合タンパク質 Nanos2 である。Nanos2 は雄の生殖細胞に特異的に発現する因子で、この遺伝子を欠損すると雄性生殖細胞は、減数分裂を開始し雌のプログラムにはいる (Science, 2003, Genes & Develop, 2008)。一方、Nanos2 を雌性生殖細胞に強制発現すると、雌性分化が抑制され、雄性特異的なゲノムインプリント確立に必須な DNA メチル化因子 Dnmt3L が誘導され生殖細胞は雄性分化プログラムにはいる。また Nanos2 は精子幹細胞にも発現し、幹細胞の維持に必須である (Science, 2009, Stem cells, 2012)。すなわち、Nanos2 が生殖細胞の雄性分化の開始因子でありさらに維持因子でもある。これまでの解析から Nanos2 は RNA の polyA 鎖を切断するデアデニル化活性をもつ CNOT 複合体と特異的に結合し、標的 RNA の分解を介して遺伝子発現を制御していることを明らかにしている (PNAS, 2011, Plos One, 2012)。従って、当面の重要問題は、雄性生殖細胞特異的な Nanos2 誘導機構の解明 (Nanos2 の上流) と、雄性分化を推進する分子機構の解明 (Nanos2 の下流) である。この上流に関しては生殖細胞のみの問題ではなく、体細胞による生殖細胞の性分化制御に関連する。最近我々は、Nodal/Activin シグナルが上流シグナルとして機能していることを明らかにした (Development, 2013)。しかしこのシグナルがどのようにして Nanos2 を誘導するかそのメカニズムはまだ不明である。一方、雄性生殖細胞の雄化を抑制すると必ず雌化が起こる。この際、必ず減数分裂が進行し、生殖細胞の雌性分化は減数分裂開始機構と切り離して解析することが困難である。すなわち生殖細胞特異的な体細胞分裂から減数分裂への移行と生殖細胞性分化をどのようにとらえるかも未解決な問題である。

### 2. 研究の目的

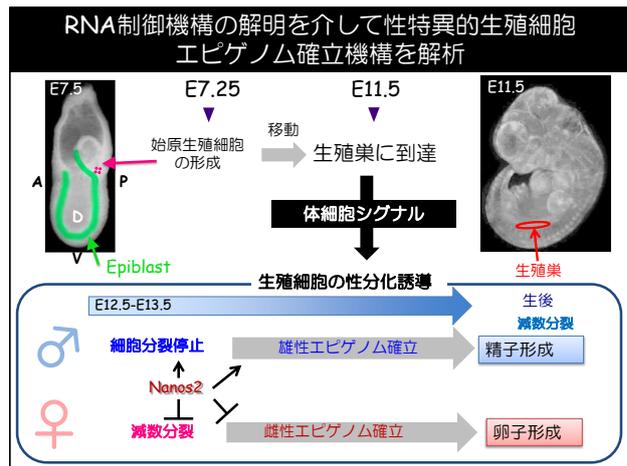
1) 体細胞からの生殖細胞性分化シグナルの同定 (Nanos2 の上流)。

シグナル系の解析により雄と雌の生殖細胞でどのようなエピゲノム変化がいつ、何によって引き起こされるかを問う問題に取り組む。最終的には、生殖細胞の性分化機

構を理解し、培養系で生殖細胞の性分化制御を可能にする分子基盤を確立する。

2) 雄化プログラムを進行させる分子機構の解明 (Nanos2 の下流)。

Nanos2 は RNA 結合タンパク質で、下流の遺伝子発現を変化させるには標的として直接あるいは間接的に転写因子を動かしている可能性、及びクロマチン構造を変化させて遺伝子発現を制御する可能性が考えられる。Nanos2 の強制発現系で誘導される初期変化を転写レベル、クロマチンレベルで解析し、雄性分化を積極的に進行させるプログラムと同時に雌性エピゲノムを雄性エピゲノムにリプログラムする機構を明らかにする。



### 3. 研究の方法

研究計画 1) Nanos2 の上流解析: 始原生殖細胞は、胎生 10.5-11.5 に生殖巣に入るが、そのころの生殖細胞の DNA は脱メチル化状態である。そして XX, XY の生殖細胞は雌雄どちらにでも分化する能力を有する。生殖巣に侵入後どのようなメカニズムでそれぞれの生殖細胞が性分化するかが問題である。雄においては体細胞で SRY が発現しその下流で FGF9, Sox9, CYp26b1 が発現する。我々はずでに FGF が Tgfb を活性化し、CYp26b1 が RA を分解することが、Nanos2 の発現に必須であることを明らかにしている。また生殖細胞の性分化には、TGFb ファミリーのシグナル系が重要であり、雄では Nodal/Activin シグナル系が (Development 2013)、雌では BMP シグナルが体細胞・生殖細胞、両方で活性化し機能することを明らかにしている。まずこれらのシグナル系がどの細胞でどのような機能をもつのかを以下の conditional-KO マウスの解析を通して行う。現在、TGFb ファミリーのシグナル伝達に関わる Smad2, Smad3, Smad4 の flox マウスは入手済みである。これらを発現の異なる 3 種類の Cre マウス (1) Rosa-Cre-ERT2 : 全身、(2) WT1-CreERT2 : 体細胞 (3) Stella-MerCreMer : 生殖細胞、と交配して、胎生 10.5 以降にこれらの遺伝子をノックアウトして、体細胞の分化、生殖細胞の性分化の観点から解析する。

2) 雄化プログラムを進行させる分子機構の解明 (Nanos2 の下流)

標的 RNA の同定: ハエでは Nanos が単独では特異的な RNA に結合できないことが知られている。マウスにおいても同様に Nanos2 単独で特異的な

RNAに結合できない場合、そのパートナー因子を同定で、新たな戦略を練って標的的同定を試みる。

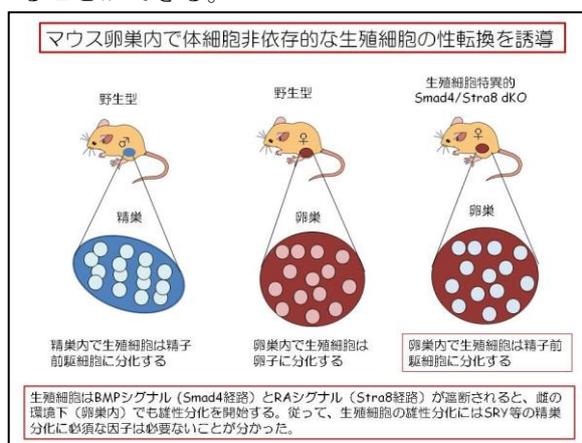
#### 4. 研究成果

##### 1) 体細胞からの生殖細胞性分化シグナルの同定 (Nanos2 の上流)

Nanos2 の上流のシグナル同定のため行ったマイクロアレイ遺伝子発現解析の結果、Nodal, Lefty1, Lefty2 などの TGF $\beta$  シグナル系の上昇が生殖細胞特異的に観察された。またマウス胎児精巢の器官培養系で各種シグナルの阻害剤を用いた実験から、FGF 及び、Tgfb シグナルが顕著に Nanos2 の発現を抑制することを確認した。これらのシグナルのリガンドやレセプターは多種多様あり、解析が困難なことから我々はこれらのシグナル伝達に関わる Smad2, Smad3, Smad4 の条件付きノックアウトマウスを入手した。まず、TGF- $\beta$  系に共通に機能することが知られている Smad4 を雄性の生殖細胞で特異的に KO した。しかし、我々が予想した雄遺伝子の低下や、減数分裂の開始はほとんど観察されなかった。ところが、興味深いことに、Smad2/Smad3 の単独及び dKO 解析を行った結果、Smad2 の単独の KO で Nanos2 の発現低下が認められ、Smad2/3 の dKO では相加効果は観察されず、生殖細胞の雄性化には、Smad2 が単独、あるいは Smad4 以外の共役因子と機能することが明らかになった。一方、誘導因子としては、生殖細胞自身が分泌する Nodal が重要であることは想定されたが、Nodal を KO しても、Nanos2 の発現は遅れるが、結局は回復することから Nodal 以外の TGF- $\beta$  シグナルが機能すると考えられる (Wu et al. Development 2015)。

一方、雌の場合は、減数分裂の誘導にレチノイン酸が必須であるが、卵胞形成を誘導するシグナルは不明であった。我々は体細胞の Wnt シグナルの下流で BMP シグナルが活性化されていることから、BMP シグナルが関与するのではないかと考え、Smad4 に着目した。興味深いことに雄性生殖細胞には Smad4 シグナルは不要である。ところが、卵巣内で Smad4 シグナルを生殖細胞特異的に欠損させると生殖細胞は減数分裂を開始するが、卵胞形成を開始しないことが明らかになった。また非常に興味深いことに、生殖細胞特異的に Smad4 と Stra8 をダブルにノックアウトして、減数分裂も阻害したところ、生殖細胞は Nanos2 やその下流の Dnmt3L を発現し、雄性化することが明らかになった。重要なことはこの時体細胞は正常の卵巣同様に、雌の性質を示しており、雄性化していないことである。すなわち、生殖細胞は、2つのシグナルを受け取れないと、環境に関わらず雄の性質を示すという予期しない重要な事実が明らかになった (Wu et al. PLoS Genetics 2016)。我々は、この Smad4/Stra8 のダブルノックアウトした生殖細胞における遺伝子変動を解析し

た結果、Nanos2 の上流の Nodal シグナル系や、Nanos2 の下流の多くの雄性化遺伝子が活性化していることを見出した。すなわち、これらの2つの因子は、生殖細胞の雌化因子として機能するのみならず、性分化決定因子として機能すると考えることができる。



##### (2) 雄化プログラムを進行させる分子機構の解明 (Nanos2 の下流)

生殖細胞の雄性化には Nanos2 がその決定因子をして機能しうことは、実験的に証明されているが、その分子機構はほとんど不明である。その原因は Nanos2 の標的 RNA が同定できていないことがある。我々はまず GS 細胞を用いた CRIP 解析により Nanos2 の標的 RNA の同定を試みたが、やはりハエの場合と同様に Nanos2 が直接特異的な RNA を認識・結合するわけではないことが明らかになった。そこで、戦略を変更し、まず Nanos2 が RNA を認識する機構の解明に焦点を絞って解析することにした。我々は、Nanos2 のパートナータンパク質として、Dead end1 (DND1) を同定した。この遺伝子は Ter というテラトーマの原因遺伝子として同定されていたが、生殖細胞における機能は明らかではなかった。我々は、Nanos2 が DND1 と直接結合し、P-body に局在すること。また DND1 を Nanos2 の発現後に消失させると、Nanos2 蛋白質は発現するにもかかわらず、P-body が消滅し、雄性化が阻害され、細胞はアポトーシスにより、死滅することを見出した。DND1 不在下で Nanos2 の免疫沈降を行うと、標的 RNA が沈降せず、Nanos2 の RNA 制御に DND1 が必須のコファクターとして機能することが明らかになった (Suzuki et al. EMBO report, 2016)。

##### (3) RNP-構成蛋白としての Nanos2 の機能

Nanos2 が機能を発揮するためには P-body へのリクルートが重要であることが GS 細胞を用いた P-body の構成タンパク質 DDX6 のノックダウンによって証明された。同様に胎生期の雄性生殖細胞における P-body の必要性を解析するために DDX6 の条件付き KO を計画した。この際の戦略としてマウス作成を経ずにキメラ解析で cKO を実現させることを計画し、その実験系を構築した。まず、ES 細胞に生殖細胞特異的誘導型 Cre とそのレポーターを持つ ES 細胞を確立し、DDX6 の floxed allele を Cas9 により 2本の染色体に導入した。この遺伝子座はタモキシフェ

ン(TM)により KO 可能であることを確認し、ES細胞を8細胞期胚に導入して、キメラを作成した。E12.5にTMを導入すると、DDX6を欠損した生殖細胞が誘導できた。興味深いことにNanos2タンパク質の発現は正常であった。しかし、このような細胞ではP-bodyが欠損し、同時に多くのNanos2-欠損表現型を呈することが明らかになった。従って、Nanos2が機能を発揮するためには、P-bodyあるいはDDX6の機能が必須であることが証明できた(未発表)。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 17 件) 全て査読有り

1. Fukuda K, Masuda A, Naka T, Suzuki A, Kato Y, Saga Y (2018) Requirement of the 30-UTR dependent suppression of *Dazl* in oocytes for pre-implantation mouse development. *PLoS Genet* 14 (6): e1007436 doi.org/10.1371/journal.pgen.1007436
2. Pui, H.P., and Saga, Y. (2018). NANOS2 acts as an intrinsic regulator of gonocytes to spermatogonia transition in the murine testes. *Mech Dev* 149, 27-40.[1] doi: 10.1016/j.mod.2018.01.001.
3. Pui, H.P., and Saga, Y. (2017). Gonocytes-to-spermatogonia transition initiates prior to birth in murine testes and it requires FGF signaling. *Mech Dev* 144, 125-139.[3] doi: 10.1016/j.mod.2017.03.002
4. Zhou, Z., Kawabe, H., Suzuki, A., Shinmyozu, K., and Saga, Y. (2017). NEDD4 controls spermatogonial stem cell homeostasis and stress response by regulating messenger ribonucleoprotein complexes. *Nat Commun* 8, 15662.[1] doi: 10.1038/ncomms15662
5. Kabayama Y, Toh H, Katanaya A, Sakurai T, Chuma S, Kuramochi-Miyagawa S, Saga Y, Nakano T, Sasaki H. Roles of MIWI, MILI and PLD6 in small RNA regulation in mouse growing oocytes. *Nucleic Acids Res.* 2017 Jan 23. pii: gkx027. doi: 10.1093/nar/gkx027.
6. Wu Q, Fukuda K, Kato Y, Zhou Z, Deng CX, Saga Y. Sexual Fate Change of XX Germ Cells Caused by the Deletion of SMAD4 and STRA8 Independent of Somatic Sex Reprogramming. *PLoS Biol.* 2016 Sep 8;14(9):e1002553. doi:10.1371/journal.pbio.1002553.
7. 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. *Nat Com.* 2016 Apr 13;7:11272. doi: 10.1038/ncomms11272.
8. 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.* 2016 Jan;17(1):37-46. doi: 10.15252/embr.201540828.
9. 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.* 2015Jul6;34(1):96-107.doi:10.1016/j.devcel.2015.05.014.
10. Wu Q, Fukuda K, Weinstein M, Graff JM, Saga Y. (2015). SMAD2 and p38 signaling pathways act in concert to determine XY primordial germ cell fate in mice. *Development* 142, 575-86. doi: 10.1242/dev.119446.
11. Matsubara Y, Kato T, Kashimada K, Tanaka H, Zhi Z, Ichinose S, Mizutani S, Morio T, Chiba T, Ito Y, Saga Y, Takada S, Asahara H. (2015). TALEN-Mediated Gene Disruption on Y Chromosome Reveals critical role of EIF2S3Y in mouse spermatogenesis. *Stem Cells Dev.* 24, 1164-70. doi: 10.1089/scd.2014.0466.
12. Suzuki A, Niimi Y, Saga Y. (2014). Interaction of NANOS2 and NANOS3 with different components of the CNOT complex may contribute to the functional differences in mouse male germ cells. *Biol Open.* 3, 1207-16. doi: 10.1242/bio.20149308.
13. Hasegawa K, Saga Y. (2014). FGF8-FGFR1 signaling acts as a niche factor for maintaining undifferentiated spermatogonia in the mouse. *Biol Reprod.* 9, 145 doi: 10.1095/biolreprod.114.121012
14. Saba R, Wu Q, Saga Y. (2014). CYP26B1 promotes male germ cell differentiation by suppressing STRA8-dependent meiotic and STRA8-independent mitotic pathways. *Dev Biol.* 389, 173-81. doi: 10.1016/j.ydbio.2014.02.013.
15. Saba R, Kato Y, Saga Y. (2014). NANOS2 promotes male germ cell development independent of meiosis suppression. *Dev Biol.* 385, 32-40. doi: 10.1016/j.ydbio.2013.10.018.
16. Hasegawa, K., and Saga, Y. (2014). FGF8-FGFR1 signaling acts as a niche factor for maintaining undifferentiated spermatogonia in the mouse. *Biol Reprod* 91, 145.[16] doi: 10.1095/biolreprod.114.121012.
17. Hasegawa, K., Namekawa, S.H., and Saga, Y. (2013). MEK/ERK signaling directly and indirectly contributes to the cyclical self-renewal of spermatogonial stem cells. *Stem Cells* 31, 2517-2527.[32] doi: 10.1002/stem.1486

[学会発表] (計 41 件) 抜粋 31 件  
(国際学会)

1. Yumiko Saga. Role of Nanos Proteins in Male Germ cell Development. Gordon Research Conference. June, 2017, Hong Kong
2. Yumiko Saga, Egg or sperm: which is the default? Workshop in Mouse molecular genetics. The Allied Genetics Conference sponsored by the Genetics Society of America (GSA). Orlando, Florida, July 13-17, 2017, USA
3. Yumiko Saga. Germ cell-specific conditional KO via Cas9-mediated chimera analyses. The 20th US-Japan Cellular and Gene Therapy Conference. CRISPR/Cas9 Gene Editing In Vivo. FDA White Oak Campus, Maryland 20993, March 9, 2017, USA

4. Yumiko Saga. Sex determination of mouse germ cells. International Symposium on Epigenetic Dynamics and Regulation in Germ Cells. Kyoto, 2016.2.17-19, JAPAN
  5. Yumiko Saga. Egg or sperm: how germ cell sex is determined. The International Research Symposium on Regulation of Germ Cell Development in vivo and in vitro, Fukuoka, July 26-28, 2017, JAPAN
  6. Takayuki Sakurai, Yumiko Saga. Functional analyses of Nanos3 in mouse spermatogenesis. International Symposium on Epigenetic Dynamics and Regulation in Germ Cells. Kyoto, 2016.2.17-19, JAPAN
  7. Han Pin Pui and Yumiko Saga. Intrinsic regulation of the timing of gonocytes-to spermatogonia transition in the murine testes by an RNA-binding Protein NANOS2. International Symposium on Epigenetic Dynamics and Regulation in Germ Cells. Kyoto, 2016.2.17-19, JAPAN
  8. Han Pin Pui and Yumiko Saga. Intrinsic regulation of the timing of gonocytes-to spermatogonia transition in the murine testes by an RNA-binding Protein NANOS2. Mouse Molecular Genetics, Hinxton, 2015. 9. 17, UK
  9. Yumiko Saga. Sex determination of mouse germ cells. Seminar in Francis Crick Institute. Sept 15, 2015, LONDON, UK
  10. Yumiko Saga. Mechanism of Sex determination of mouse germ cells. Vertebrate Sex determination meeting, Kona, Hawaii, 2015.4.17, USA
  11. Yumiko Saga. Sex determination of mouse germ cells. Finnish-Japanese joint symposium, (Helsinki) 2015. 3.3, Finland,
  12. Yuzuru Kato, Yumiko Saga. Nanos2 antagonizes Dazl to achieve sexual differentiation of male germ cells in mouse embryos. CSH-GERM CELLS meeting, 10/7-11, 2014, USA
  13. Atsushi Suzuki, Yuki Nimi, Kaori Shinmyozu, Makoto Kiso, Yumiko Saga. Mouse dead end1 is an essential partner of NANOS2 for selective binding of target RNAs in male germ cell development. CSH-GERM CELLS meeting, 10/7-11, 2014, USA
  14. Quan Wu, Yumiko Saga. Female to male sex reversal of mouse PGCs independent of somatic environment. CSH-GERM CELLS meeting, 10/7-11, 2014, USA
- (国内学会)
1. Yumiko Saga. Toward understanding the molecular mechanism of sexual fate decision in murine germ cells. 第51回日本発生生物学会 東京、6.7, 2018
  2. Ryuki Simada, Yumiko Saga. Requirement of DDX6-mediated P-body formation in male germ cell development. 第50回日本発生生物学会 東京、5.10-13, 2017
3. Danelle Wright, Yumiko Saga. マウス生殖細胞分化に必須な RNA 結合タンパク質の機能をつかさどる構造基盤の解析. 第40回日本分子生物学会、神戸、12/6-9, 2017
  4. 相賀裕美子. RNA 制御を介した精子幹細胞の恒常性維持機構: 第39回日本分子生物学会、横浜、11/30-12/2, 2016
  5. Yumiko Saga. Zhi Zhou. An intrinsic buffering mechanism in spermatogonial stem cells controls the timing of mouse spermatogenesis. 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会合同大会(BMB2015) 神戸 12/1-4, 2015
  6. Takayuki Sakurai, Yumiko Saga. Functional analyses of Nanos3 in mouse spermatogenesis. 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会合同大会(BMB2015). 神戸 12/1-4, 2015
  7. Kurumi Fukuda, Yuzuru Kato, Atsushi Suzuki, Yumiko Saga. Role of a 3'UTR-dependent suppression of *Dazl* in female reproduction. 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会合同大会(BMB2015). 神戸 12/1-4, 2015
  8. 相賀裕美子、生殖細胞の性分化決定機構「精子と卵子のわかれめ」、第9回家畜DNA西郷シンポジウム、福島 9.16, 2015.
  9. Takayuki Sakurai, Yumiko Saga. Functional analyses of Nanos3 in mouse spermatogenesis. 第48回日本発生生物学会年会. 筑波 6/2-5, 2015
  10. Zhou Zhi, Yumiko Saga. Nanos2 organizes a post-transcriptional buffering system in mouse Spermatogonia Stem Cells. 第47回発生生物学会、名古屋, 5/27-3, 2014
  11. Han Pin Pui, Yumiko Saga. A revised model of gonocytes-to-spermatogonia transition in the mouse testis. 第47回発生生物学会、名古屋, 5/27-30, 2014
  12. Yuzuru Kato, Yumiko Saga. Germ cell sexual differentiation requires Nanos2-mediated dosage control of Dazl in mice. 第47回発生生物学会、名古屋, 5/27-30, 2014
  13. Quan Wu, Yumiko Saga. Smad2 and p38 signaling orchestrate the male fate decision of mouse PGC. 第47回発生生物学会、名古屋, 5/27-30, 2014
  14. Hiroko Koike, Yumiko Saga. Suppression of pluripotency gene together with NANOS2 is essential for male sexual differentiation in mouse germ cells. 第47回発生生物学会、名古屋, 5/27-30, 2014
  15. 相賀裕美子. マウス生殖細胞の性分化制御機構 Mechanism of sexual differentiation of mouse germ cells. エピジェネティクス研究会 (東京大学) 5.26, 2014.
  16. Han Pin Pui, Yumiko Saga. The role of FGF signaling in the initiation and maintenance of murine spermatogenesis. 第37回日本分子生物学会、横浜、11/25-27, 2014
  17. Takayuki Sakurai, Yumiko Saga. Functional analyses of Nanos3 in mouse spermatogenesis. 第37回日本分子生物学会、横浜、11/25-27, 2014
- [その他]
- [https://www.nig.ac.jp/nig/ja/2015/11/research-highlights\\_ja/20151126.html](https://www.nig.ac.jp/nig/ja/2015/11/research-highlights_ja/20151126.html)

[https://www.nig.ac.jp/nig/ja/2016/09/research-highlights\\_ja/20160909-2.html](https://www.nig.ac.jp/nig/ja/2016/09/research-highlights_ja/20160909-2.html)

[https://www.nig.ac.jp/nig/ja/2015/06/research-highlights\\_ja/20150626.html](https://www.nig.ac.jp/nig/ja/2015/06/research-highlights_ja/20150626.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

相賀 裕美子 (SAGA, Yumiko)  
国立遺伝学研究所・系統生物研究センター・教授  
研究者番号：50221271

### (3) 連携研究者

加藤 譲 (KATO Yuzuru)  
国立遺伝学研究所・系統生物研究センター・助教  
研究者番号：60570249

安島理恵子 (AJIMA Rieko)  
国立遺伝学研究所・系統生物研究センター・助教  
研究者番号：10615066

二宮 洋一郎 (NINOMIYA Yoichirou)  
国立遺伝学研究所・系統生物研究センター・特任研究員  
研究者番号：90237777

鈴木 敦 (SUZUKI Atsushi)  
横浜国立大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授  
研究者番号：60467058