

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：63801

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06166

研究課題名(和文)生殖細胞の性分化機構

研究課題名(英文)Mechanism of sex differentiation of germ cells

研究代表者

相賀 裕美子(SAGA, YUMIKO)

国立遺伝学研究所・遺伝形質研究系・教授

研究者番号：50221271

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 156,200,000円

研究成果の概要(和文)：マウス生殖細胞の性分化機構の解明を目指して、雄性化の中心的制御因子であるRNA結合タンパク質NANOS2とそのパートナー因子DND1の作用機構を解明した。細胞再構成系を用いた生化学的解析及び標的RNAの可視化により、DND1が標的RNAを認識しその後NANOS2がDND1及びRNAと結合し、特異的なRNAを選別すること、その後NANOS2がCNOT複合体を呼び込み、標的RNAを分解してその発現を抑制することを明らかにした。生殖細胞性転換マウスを用いたシングルセル解析により、生殖細胞の雄性化に必要な遺伝子候補を見出した。またマウス個体でタンパク質を速やかにノックダウンできるシステムを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

次世代を生み出すもとなる生殖細胞(卵子及び精子)が個体の性分化に伴い、どのようなメカニズムで分化するのは重要な課題である。これまで、個体の性決定機構に関する研究は広く行われていたが、生殖細胞の性分化に焦点を当てた研究は非常に少ない。現在、培養系で生殖細胞を誘導する試みが行われており、マウスではその方法も確立されつつある。現時点では、倫理的問題から禁止されているヒトに応用する試みもいずれは現実味を増すだろう。その基盤となる分化機構を正しく理解することは、多くの危険性を伴う生殖細胞誘導実験を正しく評価し、軌道修正を行うためにも重要であると考えている。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the mechanism of sexual differentiation of mouse germ cells, we elucidated the mechanism of action of the RNA-binding protein NANOS2, which is a central regulator of masculinization, and its partner factor DND1. Biochemical analysis using a cell reconstitution system and visualization of target RNA revealed that DND1 recognizes target RNA, then NANOS2 binds to the RNA-bound DND1 to ensure catching a specific target, and then NANOS2 recruits CNOT deadenylation complex leading to RNA degradation. We found candidate genes required for germline masculinization by single-cell analysis using sex-reversed germ cells. In addition, we constructed a system that can rapidly knock down the protein in mice (AID2 protein knockdown mouse), enabling direct functional analysis of the NANOS2 protein.

研究分野：発生生物学

キーワード：生殖細胞 RNA結合タンパク質 RNA分解 P-body

1. 研究開始当初の背景

受精を介して次世代の個体を産みだす生殖細胞が、いつ体細胞系列とわかれて、どのようにして生殖細胞独自の性質を獲得・維持するかという問題は、生物学のなかでも非常に重要なテーマである。特に生殖細胞の性分化は胎生期に起こる重要なイベントであるにも関わらず、性分化決定及び分化誘導機構は不明な点が多い。我々は、雄の胎児期の生殖細胞特異的に発現する RNA 結合蛋白質 NANOS2 が雄性化に必須であること、その機能発動にパートナー因子である DND1 が必要であることを示しているが、まだその標的は不明である。また我々は生殖細胞特異的に 2 つの遺伝子 SMAD4 と STRA8 を同時に欠損させると、卵巣内で生殖細胞の性転換がおこり細胞が雄性化することを示し、これらの因子が雌性決定因子であることを明らかにした。しかし、その下流イベント、特に SMAD4 の下流は不明である。

2. 研究の目的

生殖細胞雄性化の要である NANOS2 の標的認識機構及び制御機構の全容解明を目指す。そのために NANOS2 機能を再現する培養細胞系の確立を目指す。一方、生殖細胞雌化の機構に関しては主に SMAD4 の下流遺伝子カスケード解明を目指す。これらを総合して生殖細胞の性分化開始と分化推進制御機構の解明を目指す。

3. 研究の方法

(1) 培養細胞を用いた生殖細胞再構成系の確立と解析。

NIH3T3, HEK293 などに *Nanos2* 及び *Dnd1* 遺伝子を導入し、既知の標的 RNA, *Dazl* 及び *Sohlh* の 3'-UTR をもつ reporter 遺伝子を用いて検討したところ、標的 RNA 特異的な抑制が確認できた。この再構成培養系を用いた生化学的解析および mRNA の可視化を用いたライブイメージング解析を行った。mRNA の可視化に関しては、以下に示す酵素活性のない、RNA 特異的 CRISPR-Cas タンパク質, dCAS13-EGFP と各種蛍光タンパク質を用いた。



(2) シングルセル RNA-seq 解析による NANOS2 標的遺伝子の探索

野生型及び、NANOS2-KO 生殖細胞のトランスクリプトームにより個々の細胞周期を同定し、細胞分裂停止にかかわる NANOS2 標的遺伝子の探索を行った。

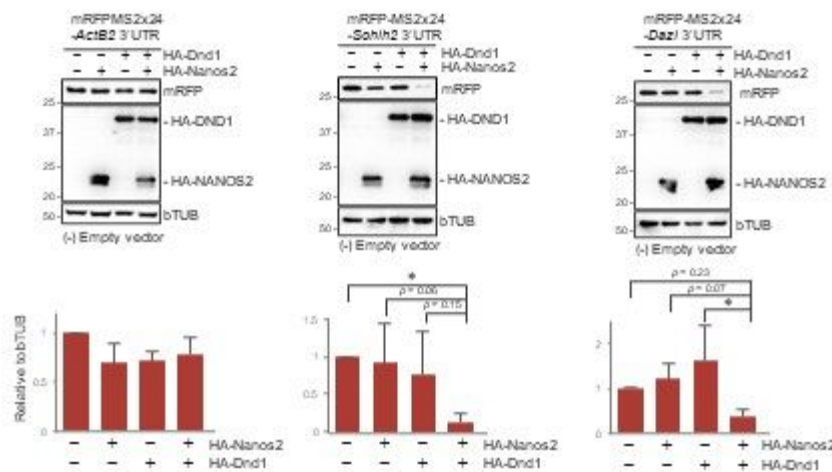
4. 研究成果

(1) 培養細胞を用いた NANOS2 機能解析

我々はマウスの遺伝学を用いた結果に基づいて、NANOS2 が DND1 と結合して標的 RNA を認識し、その後 CNOT1 を介して P-body に運び標的遺伝子の発現抑制を行うというモデルを提唱してきた。しかし、その分子機構を生化学的に解析し、モデルを検証するためには胎児期の生殖細胞を用いた解析はその希少性から不可能である。そこで、培養細胞に NANOS2 と DND1 及び既存の標的遺伝子 (*Dazl*, *Sohlh2*) を導入し検討した結果、NANOS2 と DND1 の導入のみで、標的遺伝子が選択的に抑制できることを見出した。また、興味深いことに、細胞分裂が強力に抑制されることが判明し、培養細胞において雄性生殖細胞で観察される細胞分裂抑制が解析可能であることが分かった。そこでこの培養細胞系を用いて以下の実験を行った。

(i) CNOT1 を介した標的 RNA 制御

我々は NANOS2 が N-末で CNOT1 と直接結合することにより、標的 RNA の発現が抑制されることを示していたが、パートナー因子である DND1 についても、CNOT1 と結合して機能するという報告(Yamaji et al. Nature 2017)があり、混乱があった。今回、同じ系を用いて比較検討した結果、DND1 単独では CNOT1 と結合能力はなく、少なくとも NANOS2 の標的 RNA (*Dazl*, *Sohlh2*)に関しては、遺伝子の発現抑制効果もないこと、また NANOS2 は単独で CNOT1 と結合するが、NANOS2 のみでは遺伝子と結合できず、DND1 存在下でのみ標的 RNA の抑制効果を示すことを明らかにした。



(ii) DND1 の機能ドメイン解析

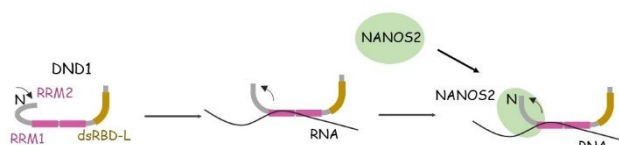
最も解析困難な問題は、NANOS2 と DND1 がどのようにして標的 RNA を認識して機能するか、ということである。基本的に NANOS2 は単独では特異的な RNA を結合する能力はないこと、DND1 は単独でも RNA を結合できるが、NANOS2 の標的 RNA との結合能はない。そこで、どのような条件でこれら 2 つの因子が結合し、標的を抑制するのか、変異型 DND1 と NANOS2 の結合実験とレポーター遺伝子抑制活性を詳細に調べた結果、DND1 の RNA 結合ドメインを欠損させると、NANOS2 との結合が失われることが判明した。すなわち、NANOS2 は RNA と結合した DND1 を認識して、結合することが分かった。また興味深いことに、DND1 は単独でも多くの RNA と結合することが可能であるが、NANOS2 の標的 RNA に関しては NANOS2 存在下でのみ結合することが判明した。

(iii) 標的 RNA のライブイメージング

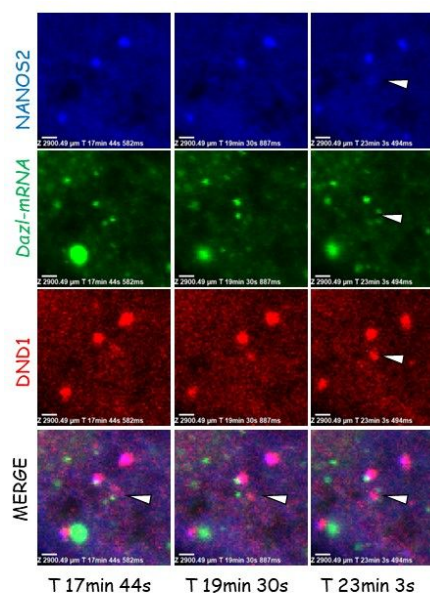
生化学的解析と並行して、NANOS2, DND1 タンパク質及び標的 mRNA を可視化し、そのダイナミクスを解析した。その結果、NANOS2, DND1 の両者存在下でのみ、標的 mRNA を含む mRNP 複合体が形成され、P-body マーカーである DCP1a タンパク質とともに、細胞内顆粒を形成することが分かった。この形成過程をライブイメージングで解析した結果、下右図に示す

ように、まず DND1 と mRNA が結合したのちに NANOS2 が加わる様子を示す画像が得られ生化学的解析結果を支持している。

以下が現在のモデルである。DND1 は mRNA と結合することにより構造変化をおこし、NANOS2 と結合する。



両者存在下で、特異的な mRNA が安定的に結合する。



(2) 雄性生殖細胞分裂抑制機構 (in vivo および培養細胞を用いた解析)

胎生生殖細胞は、雄性分化後に細胞分裂を停止(G1 arrest)する。これまでに、NANOS2 および DND1 が G1 arrest に必須であることはわかっていたが、この分子機構(何を標的にして機能するのか?)は不明であった。いくつかのアプローチを用いてこの問題解決を目指した。

(i) シングルセル RNA-seq を用いた NANOS2 の標的 RNA の探索

生殖細胞の細胞周期と遺伝子発現をシングルセルレベルで解析するため野生型マウス胎児期 (E11.5-15.5)の精巣及び卵巣および E13.5-E14.5 の NANOS2-KO マウスの精巣のシングルセル RNA 解析をおこなった。通常雄性生殖細胞は E13.5 から細胞分裂の停止期にはいっていき、Nanos2-KO 生殖細胞では分裂停止に入らない。その時、野生型では転写後発現抑制をうけて、KO で抑制を受けない mRNA を抽出した結果、mTORC1 経路の遺伝子が複数同定できた (Amp32b, Rheb, ptma)。その中でも mTORC1 の活性化因子として知られる *Rheb* の 3'-UTR は NANOS2-DND1 複合体に結合し、発現抑制をうけることを見出した。また NANOS2-KO 生殖細胞では、mTORC1 活性が上昇した細胞が細胞分裂に入っていることが確認できた。これらの結果から、NANOS2 は *Rheb* の抑制を介して mTORC1 活性を抑制し、その結果として細胞分裂を停止させると結論づけた。

(ii) 細胞分裂停止にかかわる mTORC1 制御機構の解析

NANOS2-KO 生殖細胞では mTORC1 が活性化し、細胞分裂が観察される。まず mTORC1 の活性化が原因であることを確認するために mTORC1 構成因子 Raptor と Nanos2 のダブル KO 生殖細胞を作成し解析したところ、細胞分裂停止はレスキューされた。したがって、NANOS2 による mTORC1 抑制が雄性生殖細胞の分裂停止を誘導すると確認できた。一方 mTORC1 の活性は、活性化経路以外に TSC 複合体と GATOR1 複合体によって抑制制御されていることが知られている。そこでこの抑制経路が NANOS2 によって制御されている可能性

を検討するため NANOS2-DND1 機能再構成培養細胞を用いて、TSC 複合体構成因子 Tsc2 や GATOR1 複合体構成因子 Npr12 のノックアウトを行ったところ、Tsc2-KO 細胞では NANOS2-DND1 発現下でも mTORC1 活性が抑制されないことを見出した。このことは、NANOS2-DND1 は TSC 複合体を介して mTORC1 活性を抑制することを示唆する。さらに、Tsc2;Npr12-ダブル KO ではさらなる mTORC1 活性の上昇がみられた。そこで、雄性生殖細胞における mTORC1 抑制の意義を明らかにするため、Tsc2;Npr12 ダブル cKO による mTORC1 強制活性化を行った。ダブル KO 雄性生殖細胞では mTORC1 活性の上昇が見られた。しかし、雄性生殖細胞の細胞分裂は停止したままであった。このことは、NANOS2 は mTORC1 だけでなく、その他の細胞分裂因子の制御を介して G1 arrest を誘導することを示唆している。

(3) 生殖細胞の雄性化誘導機構

生殖細胞の雄性化には NANOS2 は必須だが、性決定という意味ではその上流が重要である。生殖細胞の雌性化には BMP-RA シグナル系が必須であることは、我々は in vivo で斎藤らが in vitro の実験系で明らかにしたが、雄性化を誘導するシグナル系に関しては不明である。そこで唯一卵巣内で雄性化を誘導できる性転換系(Smad4-cKO+RAi)を用いてシングルセル RNA-seq 解析を行った。その結果、卵巣内で性転換する細胞で発現する雄性化遺伝子を 12 個同定した。その中には *Nanos2* や雄不妊となる *Egr4* 遺伝子が含まれていた。残念ながら時間切れで機能解析には至らなかった。

(4) タンパク質ノックダウン系の開発とマウス生殖細胞解析への適用

マウス個体を用いた遺伝学的解析に生殖細胞特異的遺伝子ノックアウトは強力な武器であり、多くの遺伝子機能解析に役立ててきた。しかし生殖細胞は特にタンパク質が安定に維持される傾向があり、機能解析の障害になっている。例えば、NANOS2 の転写は E15.5 までに終了するが、そのタンパク質は非常に安定で、生後、数日まで維持される。したがって、この時期の NANOS2 タンパク質の機能解析は非常に困難であった。また、CNOT1, DCP2 も遺伝子を KO してもタンパク質が維持され機能解析が困難であった。そこで、最近、確立されたタンパクノックダウン法のうち、オーキシンドェグロン系 (AID: Auxin-inducible degron system) をマウス個体に導入し、マウス個体でタンパク質の分解を速やかに誘導できることを証明した。これは世界に先駆けた成果である(Yesbolatova A. et al. Nat Commun, 2020)。さらにこの系を生殖細胞に適用するために、生殖細胞特異的タンパク分解誘導マウス (Oct-dPE-TIR1) を作成した。このマウスと AID-デグロンタグをつけたタンパク質を発現するマウスを交配することにより、生殖細胞特異的タンパクのノックダウンが可能になる。現在までに、CNOT1-AID, DDX6-AID, AID-DCP2, AID-NANOS2 の 4 系統のマウスを確立し、タンパク分解が誘導できるかどうか検討した。その結果、CNOT1-AID, DDX6-AID はうまく発現できず、ホモ致死となり断念、一方、AID-DCP2 と AID-NANOS2 はホモマウスも維持可能であり、オーキシンをマウス個体に導入することにより、数時間内にタンパク質分解を確認できた。この系は遺伝子の Cre-Lox 系のタンパク版で TIR1-AID 系として、広く応用可能であることが証明できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Kato Yuzuru, Saga Yumiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Antagonism between DDX6 and PI3K-AKT signaling is an oocyte-intrinsic mechanism controlling primordial follicle growth	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biology of Reproduction	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolre/ioad043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Dhamodharan Adithya, Okada Hajime, Muraoka Masafumi, Wright Danelle, Okubo Akemi, Saga Yumiko	4. 巻 64
2. 論文標題 P body dynamics revealed by DDX6 protein knockdown via the auxin inducible degron system	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Development, Growth & Differentiation	6. 最初と最後の頁 537 ~ 547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12821	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kim Jessica, Muraoka Masafumi, Okada Hajime, Toyoda Atsushi, Ajima Rieko, Saga Yumiko	4. 巻 18
2. 論文標題 The RNA helicase DDX6 controls early mouse embryogenesis by repressing aberrant inhibition of BMP signaling through miRNA-mediated gene silencing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1009967	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirano Takamasa, Wright Danelle, Suzuki Atsushi, Saga Yumiko	4. 巻 39
2. 論文標題 A cooperative mechanism of target RNA selection via germ-cell-specific RNA-binding proteins NANOS2 and DND1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 110894 ~ 110894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.110894	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Hiroki, Sakurai Takayuki, Hasegawa Kazuteru, Suzuki Atsushi, Saga Yumiko	4. 巻 11
2. 論文標題 NANOS3 suppresses premature spermatogonial differentiation to expand progenitors and fine-tunes spermatogenesis in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biology Open	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/bio.059146	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saga Yumiko	4. 巻 9
2. 論文標題 How Germ Cells Determine Their Own Sexual Fate in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sexual Development	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000520976	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimada Ryuki, Koike Hiroko, Hirano Takamasa, Kato Yuzuru, Saga Yumiko	4. 巻 24
2. 論文標題 NANOS2 suppresses the cell cycle by repressing mTORC1 activators in embryonic male germ cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102890 ~ 102890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102890	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Imai A, Hagiwara Y, Niimi Y, Tokumoto T, Saga Y, Suzuki A.	4. 巻 15
2. 論文標題 Mouse dead end1 acts with Nanos2 and Nanos3 to regulate testicular teratoma incidence	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One .	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0232047. eCollection 2020.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yesbolatova A, Saito Y, Kitamoto N, Makino-Itou H, Ajima R, Nakano R, Nakaoka H, Fukui K, Gamo K, Tominari Y, Takeuchi H, Saga Y, Hayashi KI, Kanemaki MT.	4. 巻 11
2. 論文標題 The auxin-inducible degron 2 technology provides sharp degradation control in yeast, mammalian cells, and mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Commun .	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-19532-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wright D, Kiso M, Saga Y.	4. 巻 148
2. 論文標題 Genetic and structural analysis of the in vivo functional redundancy between murine NANOS2 and NANOS3	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Development .	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.191916.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato Y, Iwamori T, Ninomiya Y, Kohda T, Miyashita J, Sato M, Saga Y	4. 巻 20 (12)
2. 論文標題 ELAVL2-directed RNA regulatory network drives the formation of quiescent primordial follicles.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e48251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201948251	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda K, Masuda A, Naka T, Suzuki A, Kato Y, Saga Y.	4. 巻 14
2. 論文標題 Requirement of the 3'-UTR-dependent suppression of DAZL in oocytes for pre-implantation mouse development	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS Genetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1007436	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Niimi Y, Imai A, Nishimura H, Yui K, Kikuchi A, Koike H, Saga Y, Suzuki A	4. 巻 445
2. 論文標題 Essential role of mouse Dead end1 in the maintenance of spermatogonia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 103-112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2018.11.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimada R, Kiso M, Saga Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 ES-mediated chimera analysis revealed requirement of DDX6 for NANOS2 localization and function in mouse germ cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Report	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-36502-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Pui HP, Saga Y.	4. 巻 144
2. 論文標題 Gonocytes-to-spermatogonia transition initiates prior to birth in murine testes and it requires FGF signaling	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mech Dev	6. 最初と最後の頁 125-139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mod.2017.03.002. Epub 2017 Mar 22.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kabayama Y, Toh H, Katanaya A, Sakurai T, Chuma S, Kuramochi-Miyagawa S, Saga Y, Nakano T, Sasaki H	4. 巻 45
2. 論文標題 Roles of MIWI, MILI and PLD6 in small RNA regulation in mouse growing oocytes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nucleic acids research	6. 最初と最後の頁 5387-5398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkx027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Zhou Z, Kawabe H, Suzuki A, Shinmyozu K, Saga Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 NEDD4 controls spermatogonial stem cell homeostasis and stress response by regulating messenger ribonucleoprotein complexes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Commun.	6. 最初と最後の頁 15662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms15662.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Pui HP, Saga Y	4. 巻 149
2. 論文標題 NANOS2 acts as an intrinsic regulator of gonocytes-to-spermatogonia transition in the murine testes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mech Dev	6. 最初と最後の頁 27-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mod.2018.01.001. Epub 2018 Jan 12.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計28件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 Yumiko Saga
2. 発表標題 How NANOS2 represses cell cycle in mouse male germ cells
3. 学会等名 CSH meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 相賀裕美子
2. 発表標題 マウス生殖細胞の性分化機構
3. 学会等名 日本内分泌学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yumiko Saga
2. 発表標題 Germ cell specific conditional knockout without making mouse lines
3. 学会等名 The 15th Transgenic technology meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 島田龍輝、相賀裕美子
2. 発表標題 scRNA-Seqを利用したマウス生殖細胞オス化機構の研究
3. 学会等名 日本発生生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jessica Kim, Yumiko Saga
2. 発表標題 マウス初期発生におけるDDX6の役割
3. 学会等名 日本発生生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yumiko Saga
2. 発表標題 Genetics without making mouse lines: P-body requirement for the function of NANOS2 in male germ cell development
3. 学会等名 The 6 th International Symposium toward the Future of Advanced Researches in Shizuoka University (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 相賀 裕美子
2. 発表標題 Toward understanding the molecular mechanism of sexual fate decision in murine germ cells
3. 学会等名 日本発生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福田 胡桃, 加藤 謙, 相賀 裕美子
2. 発表標題 Analysis of granulosa cell progenitor differentiation during primordial follicle formation in mice.
3. 学会等名 日本発生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 島田 龍輝, 相賀 裕美子
2. 発表標題 To explore the feminizing genes mediated by SMAD4 in germ cell
3. 学会等名 日本発生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 ダネル ライト, 相賀 裕美子
2. 発表標題 Structural association between mouse NANOS and DND1 RNA binding proteins
3. 学会等名 日本発生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yumiko Saga
2. 発表標題 Requirement of DDX6 mediated P-body formation for the function of NANOS2 In male germ cell differentiation
3. 学会等名 COMBIO2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 島田 龍輝, 相賀 裕美子
2. 発表標題 Analysis of the gene expression changes during male germ cell differentiation with scRNA-Seq
3. 学会等名 CSH-Germ Cells Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 ダネル ライト, 相賀 裕美子
2. 発表標題 DND1 protein is stabilized via interaction with its partner protein NANOS in mouse germ cells.
3. 学会等名 CSH-Germ Cells Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 相賀 裕美子
2. 発表標題 MOLECULAR DISSECTION OF NANOS-MEDIATED RNA-REGULATION
3. 学会等名 CSH-Germ Cells Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤 謙, 相賀 裕美子
2. 発表標題 THE EXPRESSION NETWORK BETWEEN RNA-BINDING PROTEINS ELAV2 AND DDX6 IS REQUIRED FOR PRIMORDIAL FOLLICLE FORMATION
3. 学会等名 CSH-Germ Cells Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 相賀 裕美子
2. 発表標題 マウス生殖細胞の性分化を制御するシグナル系
3. 学会等名 日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤 謙, 相賀 裕美子
2. 発表標題 Essential role of the expression network between two RNA-binding proteins in the formation of sustainable primordial follicles
3. 学会等名 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 ダネル ライト, 相賀 裕美子
2. 発表標題 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司る構造基盤の解析
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平野 孝昌, 相賀 裕美子
2. 発表標題 生殖細胞特異的NANOS2-DND1経路の体細胞における再構成
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福田 胡桃, 相賀 裕美子
2. 発表標題 Post-transcriptional suppression of Dazl via its 3' UTR plays an important role in pre-implantation embryonic development.
3. 学会等名 日本発生物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 島田 龍輝, 相賀 裕美子
2. 発表標題 Requirement of DDX6-mediated P-body formation in male germ cell development
3. 学会等名 日本発生物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福田 胡桃, 相賀 裕美子
2. 発表標題 Post-transcriptional suppression of Dazl via its 3' UTR plays an important role in pre-implantation embryonic development.
3. 学会等名 Gordon Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 島田 龍輝, 相賀 裕美子
2. 発表標題 Requirement of DDX6-mediated P-body formation in male germ cell development
3. 学会等名 Gordon Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 加藤 謙, 相賀 裕美子
2. 発表標題 Primordial follicle formation: insights from a study of an RNA-binding protein
3. 学会等名 Gordon Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 相賀 裕美子
2. 発表標題 Role of Nanos Proteins in Male Germ Cell Development
3. 学会等名 Gordon Research Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 島田 龍輝, 相賀 裕美子
2. 発表標題 Role of DDX6-mediated P-body formation in NANOS2 function
3. 学会等名 The International Research Symposium on Regulation of Germ cell Development in vivo and in vitro (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 加藤 謙, 相賀 裕美子
2. 発表標題 Primordial follicles: insights from a study of RNA-binding proteins for its development and activation
3. 学会等名 The International Research Symposium on Regulation of Germ cell Development in vivo and in vitro (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 相賀 裕美子
2. 発表標題 Egg or sperm: how germ cell sex is determined.
3. 学会等名 The International Research Symposium on Regulation of Germ Cell Development in vivo and in vitro (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 非ヒト動物、及びその使用	発明者 鐘巻将人、林謙一 郎、相賀裕美子、安 島理恵子、北本直美	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-532687	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 非ヒト動物、及びその使用	発明者 鐘巻将人、林謙一 郎、相賀裕美子、安 島理恵子、北本直美	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、US17/620.993	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 非ヒト動物、及びその使用	発明者 鐘巻将人、林謙一 郎、相賀裕美子、安 島理恵子、北本直美	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、EP20840243.8	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 非ヒト動物、及びその使用	発明者 鐘巻将人、林謙一 郎、相賀裕美子、安 島理恵子、北本直美	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、CH202080050921.2	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

[その他]

https://www.nig.ac.jp/nig/ja/2017/06/research-highlights_ja/20170607.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	村岡 正文 (MURAOKA Masafumi)		
連携研究者	加藤 譲 (KATO Yuzuru) (60570249)	国立遺伝学研究所・遺伝形質研究系・助教 (63801)	
連携研究者	安島 理恵子 (AJIMA Rieko) (10615066)	国立遺伝学研究所・遺伝形質研究系・助教 (63801)	
連携研究者	鈴木 敦 (SUZUKI Atsushi) (60467058)	横浜国立大学・大学院工学研究院・准教授 (12701)	
連携研究者	平野 孝昌 (HIRANO Takamasa) (30594999)	国立遺伝学研究所・遺伝形質研究系・博士研究員 (63801)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	井上 弘貴 (INOUE Hiroki) (20807812)	国立遺伝学研究所・遺伝形質研究系・博士研究員 (63801)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関