

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02489

研究課題名(和文)新規母性因子による生殖顆粒の動態制御機構の解析

研究課題名(英文)Regulatory mechanisms underlying germ granule dynamics by newly identified maternal factors

研究代表者

中村 輝(Nakamura, Akira)

熊本大学・発生医学研究所・教授

研究者番号：90323245

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：生殖細胞は遺伝情報を子孫に伝える。ショウジョウバエの生殖細胞形成は生殖質に依存する。生殖質因子は母性RNAやタンパク質と顆粒を形成する。Aubなど多くの生殖質タンパク質は哺育細胞の核周縁にも局在し、piRNAの産生と転移因子(TE)抑制を行うnuageと呼ばれる顆粒を形成する。nuageと生殖細胞との協調機構はわかっていない。生殖質形成に関与する新たな母性因子を同定し、tppと命名した。tpp-卵巣では、Aub結合piRNAの量とAubの生殖質局在が減少したが、TEの脱抑制は見られなかった。すなわち、ショウジョウバエ卵巣におけるTE抑制と生殖質形成に必要なpiRNA量が異なることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

トランスポゾンゲノム情報に損傷を与える。一方、生物進化の原動力の一つでもあると考えられている。本研究では、ショウジョウバエをモデルに、トランスポゾンの分解を行うpiRNAが生殖細胞形成にも重要であり、生殖細胞形成に必要なpiRNA量の閾値がトランスポゾン抑制の必要量よりも高いことを明らかにした。ショウジョウバエではpiRNAが次世代の生殖細胞に引継がれトランスポゾン抑制に貢献する。卵巣内でトランスポゾン抑制に必要な量よりも過剰なpiRNAを産生することで、次世代に十分な多様性を持ったpiRNAの伝搬を保証していると予想された。このような知見は今まで提唱されておらず、学術的意義が高い。

研究成果の概要(英文)：Germ cells give rise to gametes and transmit genetic information to offspring. Drosophila germ cell formation relies on the germ plasm, which is assembled into condensates with maternal RNAs and proteins. Many germ plasm proteins including Aubergine (Aub), also localize around nurse cell nuclei and form condensates, called nuage, which is the site for piRNA production and Aub-dependent cleavage of transposons. How the functions and assemblies of the nuage and germ plasm are coordinated remains elusive.

We have identified a novel maternal factor involved in the germ plasm assembly, named tiny pole plasm (tpp). In tpp- ovaries, the posterior localization of Aub was reduced. Tpp colocalized with Aub in the nuage, but not in the germ plasm. In tpp- ovaries, the amount of Aub-bound piRNAs was reduced, without severe derepression of transposons. These results suggest that differential piRNA abundance is required for transposon silencing and germ plasm assembly in the Drosophila ovary.

研究分野：発生生物学

キーワード：生殖細胞 生殖顆粒 相分離 母性RNA トランスポゾン piRNA

1. 研究開始当初の背景

生殖細胞は、配偶子(卵と精子)を生み出し、次世代へ遺伝情報を伝達する唯一の細胞系譜である。ショウジョウバエを含む多くの動物において、生殖細胞の形成は生殖質と呼ばれる母性由来の RNA やタンパク質が集積した特殊な細胞質領域によって制御されている。ショウジョウバエの生殖質は、卵形成過程において卵母細胞の後極に形成され、その後、胚発生過程において極細胞(生殖細胞の前駆細胞)へと取り込まれる。生殖質 RNA や生殖質タンパク質は、生殖顆粒(極顆粒)と呼ばれる、生殖質に特異的に観察される細胞内オルガネラに濃縮される。生殖顆粒は、非膜性の RNA-タンパク質複合体(RNP)が凝集した構造体であり、液-液相分離(liquid-liquid phase separation; LLPS)により形成されることが知られている。そして、顆粒内において、RNA は安定性や翻訳タイミングの時空間的な制御を受ける。母親の卵形成過程における生殖質因子の欠失は、しばしば次世代における生殖顆粒や生殖細胞の形成不全を引き起こし、その結果として孫なし(grandchild-less)の表現型を示す。このことから、生殖顆粒は生殖細胞の形成において必須な役割を果たしていると考えられる。生殖顆粒は、マウスなどの生殖質を持たない動物種の生殖細胞においても観察される。また、このような動物種において、ショウジョウバエにおける生殖質 RNA や生殖質タンパク質のホモログが生殖細胞で特異的に発現し、顆粒を形成して機能する。以上より、生殖質及び生殖顆粒の形成機構を解明することは、生殖細胞の特質を理解する上で極めて重要である。

ショウジョウバエの生殖質は、卵形成過程において生殖質因子が卵母細胞の後極に段階的に集積することにより形成される(図1)。まず、生殖質因子である *oskar* (*osk*)が哺育細胞において転写され、生殖細胞を繋ぐ細胞質連絡を通して卵母細胞へと輸送される。卵形成ステージ9以降において、*osk* mRNA とその結合タンパク質である Staufen (*Stau*) はキネシン I による輸送を受け、卵母細胞後極に局在する。そして、局在化した *osk* RNA のみが *Osk* タンパク質へと翻訳される。*osk* mRNA からは、開始コドンの位置により機能の異なる二種類の *Osk* タンパク質 (Short *Osk* と Long *Osk*) が産生される。このうち、Short *Osk* は *Vas* や *Tud*、*Aub* などの生殖質タンパク質を卵母細胞の後極にリクルートする役割を持つものに対して、Long *Osk* はリクルートされたこれらのタンパク質を後極に繋ぎ止める。Short *Osk* は、DEAD-box RNA ヘリカーゼである *Vas* との直接的なタンパク質間相互作用を介して、*Vas* を卵母細胞後極へとリクルートする。卵母細胞後極に集積した *Vas* は、*Tud* をリクルートすると考えられている。*Tud* は、対称的ジメチルアルギニン修飾 (sDMA) を認識・結合する Tudor ドメインを持つ Tudor ドメインタンパク質 (*Tdrd*) の一つである。*Aub* は、Capsuléen (*Casul*) と Valois (*Vls*) から構成されるタンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ 5 (*PRMT5*) により sDMA 修飾を受け、この sDMA 修飾を介して *Tud* と相互作用して卵母細胞の後極へとリクルートされる。これらの生殖質タンパク質は、生殖細胞の形成に必須の母性 mRNA である *nanos* (*nos*)、*germ cell-less* (*gcl*)、*polar granule component* (*pgc*) などを、極顆粒(生殖顆粒)に集積させる。興味深いことに、*Vas* や *Tud*、*Aub* などの生殖質タンパク質の多くは、哺育細胞の核膜周辺部において *nuage* と呼ばれる別の種類の生殖顆粒を形成する。*nuage* は、生殖細胞においてトランスポソンを抑制する小分子 RNA である PIWI-interacting RNA (*piRNA*) の産生のものである。また、*nuage* において、*Aub* は結合した *piRNA* と相補的な配列を持つトランスポゾン mRNA を切断する。

piRNA は、生殖細胞に存在する約 23-30 塩基からなる小分子 RNA である。小分子 RNA には、他にも約 20-25 塩基の一本鎖 RNA からなる micro RNA (*miRNA*) や、約 20-24 塩基の二本鎖 RNA である small interfering RNA (*siRNA*) などがある。これら小分子 RNA は、Argonaute (*Ago*) ファミリータンパク質と RISC (RNA-induced silencing complex) を形成し、相補的な配列を持つ遺伝子の発現を制御する。小分子 RNA の生合成過程において、*miRNA* 及び *siRNA* は二本鎖 RNA に由来するのに対して、*piRNA* は一本鎖 RNA を前駆体とする。ショウジョウバエにおいて、*miRNA* は *Ago1*、*siRNA* は *Ago2*、*piRNA* は *Ago3*、*Aub*、*Piwi* と RISC を形成し、機能する。

piRNA は、ショウジョウバエにおいて、PIWI ファミリータンパク質である *Piwi*、*Aub*、*Ago3* と複合体を形成し、トランスポソンを抑制する。PIWI ファミリータンパク質のうち、核に局在す

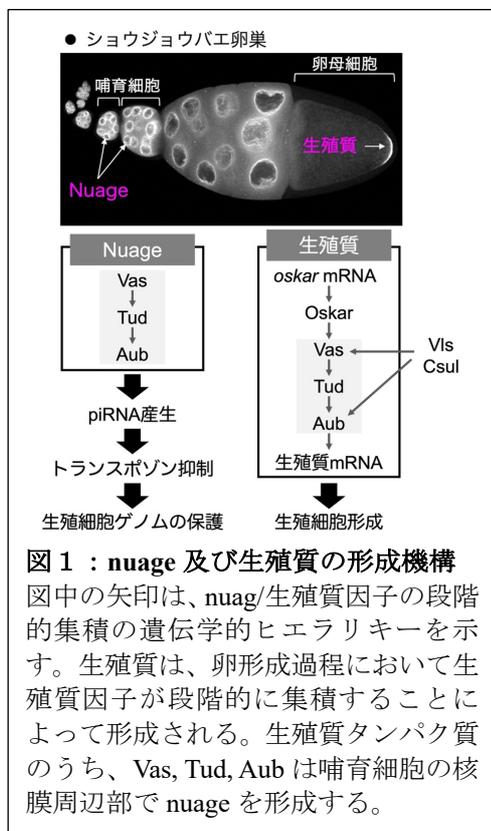


図1: *nuage* 及び生殖質の形成機構

図中の矢印は、*nuage*/生殖質因子の段階的集積の遺伝学的ヒエラルキーを示す。生殖質は、卵形成過程において生殖質因子が段階的に集積することによって形成される。生殖質タンパク質のうち、*Vas*、*Tud*、*Aub* は哺育細胞の核膜周辺部で *nuage* を形成する。

る Piwi は転写/エピゲノム制御のレベルでトランスポゾンを抑圧するのに対して、*nuage* に集積する Aub 及び Ago3 はトランスポゾン RNA を切断することによって転写後レベルでトランスポゾンを抑圧する。piRNA の産生には、内在トランスポゾンの転写産物とともに、転移活性を失ったトランスポゾン断片が蓄積したゲノム領域 (piRNA クラスター) からの転写産物が用いられる。

piRNA クラスターは、ゲノムの片方の鎖から転写される uni-strand piRNA クラスターと、両方向の鎖から転写を受ける dual-strand piRNA クラスターに分類される。ショウジョウバエ卵巣の濾胞細胞 (体細胞) においては、主に uni-strand piRNA クラスターからの転写産物が piRNA 前駆体として用いられる。この際の転写産物は、トランスポゾンに対して相補的なアンチセンス鎖である。一方で、dual strand piRNA クラスターは、卵巣における生殖細胞における piRNA 合成に寄与する。これら piRNA クラスター由来の転写産物は piRNA 前駆体として認識された後、複数のプロセッシングを受け piRNA となる。

nuage は、ピンポンサイクルと呼ばれる piRNA 増幅経路の反応場である。ピンポンサイクルにおいて、アンチセンス piRNA と複合体を形成した Aub は、piRNA と相補的な配列を持つ piRNA クラスターの転写産物やトランスポゾン RNA を標的として認識する。認識された標的 RNA は、Aub のエンドヌクレアーゼ (スライサー) 活性によって piRNA の 10 塩基と 11 塩基の間で切断される。この際に生じた RNA 断片は、piRNA 前駆体として Ago3 へと受け渡され、プロセッシングを受けてセンス piRNA となる。Ago3 は結合したセンス piRNA と相補的な配列を持つ piRNA クラスターの転写産物を切断し、この RNA 断片が Aub へと受け渡される。このように、Aub と Ago3 はトランスポゾン断片を互いに受け渡ししながら piRNA を効率的に増幅し、同時にトランスポゾンの転写後抑制を担う。興味深いことに、Aub は piRNA と結合した状態で生殖質へと局在し、piRNA の持つトランスポゾン標的情報を次世代の生殖細胞へと受け継ぐと考えられている。したがって、哺育細胞各周縁部の *nuage* における piRNA 産生と、卵母細胞後極の生殖質の集積には、何らかの協調関係があると予想される。しかし、その協調メカニズムは未解明である。

2. 研究の目的

本研究では、我々が同定した生殖顆粒の動態制御に関わる新規因子について分子機能解析を進めることで、生殖顆粒の制御による生殖細胞の発生制御機構、ならびに生体顆粒の相分離・相転移制御の分子メカニズムに関する知見を深めることを目指した。特に、新規母性因子として同定した *tiny pole plasm (tpp)* に焦点を当て、Tpp を介した哺育細胞各周縁部の *nuage* における piRNA 産生と、卵母細胞後極の生殖質の集積との連携機構とその生理学的意義について明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

新規母性因子として同定した *tpp* について、分子細胞生物学と発生遺伝学的手法を駆使して機能解析を進めた。具体的には、Tpp に対する抗体の作成、CRISPR-Cas9 技術を用いたゲノム編集による *tpp* を含めた様々な遺伝子のノックアウト系統、並びに蛍光タンパク質 (EGFP, mScarlet など) やタグ (FLAG, HA など) をノックインした系統の作出、これら系統を用いた共局在解析や免疫沈降実験、 ϕ C31-attP/attB システムを用いたトランスジェノック系統の作出などを進めた。また、Piwi ファミリータンパク質の複合体を免疫沈降により精製し、複合体に含まれる piRNA の解析などを行った。これら実験結果を総合的に議論して、Tpp を介した生殖質形成機構の分子機構を明らかにし、さらにその生理学的意義について新たな仮説を提唱した。

4. 研究成果

(1) 生殖質形成に関わる新起因の同定

既知の生殖質因子である *osk* 及び *nos* mRNA や生殖質タンパク質である Vas (mRNA は生殖質に局在しない) の mRNA は、産卵後 0 から 2 時間の胚において高発現を示すが、胚発生が開始すると速やかに分解されるという特徴を示す。そこで、同様のパターンを示す機能未知の遺伝子を抽出し、CRISPR-Cas9 技術を用いてノックアウト系統を作成し、ノックアウトメス由来の胚における生殖細胞形成能を検討した。その結果、*tiny pole plasm (tpp)* と命名した遺伝子を欠いた胚では、生殖細胞数の減少が確認された。次に、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーションを行い、生殖細胞形成に必須な生殖質 mRNA である *gcl*、*nos*、*pgc* の胚発生過程における分布を検討した。その結果、母性 *tpp* を欠く胚ではこれら生殖質 mRNA の局在は減少していた。すなわち、*tpp* 変異胚における生殖細胞の形成の不全は、*gcl* を含む生殖質 mRNA の局在の減少により生殖質の活性が低下することに起因すると考えられた。

(2) *tpp* 変異卵巣における Aub の生殖室への局在異常

卵母細胞における生殖細胞質タンパク質の分布パターンを可視化するため、Vas、Tud、Aub の EGFP ノックイン系統を作成し、*tpp* 変異卵巣における生殖質タンパク質の局在を検討した。その結果、Vas、Tud の卵母細胞後極 (生殖質) への集積は、*tpp* を欠いてもほぼ正常であったのに対し、Aub の卵母細胞後極への局在は顕著に減少していた。Aub は生殖質 RNA の卵母細胞後極へのリクルート及び安定化する機能を持つことが報告されている。したがって、生殖質における Aub の局在量の低下が、*tpp* 変異胚において観察された *tiny pole plasm* 表現型の主要な原因であると考えられた。

(3) *tpp* 変異卵巣における Aub の sDMA 修飾の解析

Aub の卵母細胞後極への集積過程では、Aub の対称的ジメチル化アルギニン (sDMA) を介し Tud と相互作用することがわかっている。抗 sDMA 抗体である SYM11 抗体を用いて Aub の sDMA 修飾を検討した。sDMA 修飾酵素の構成因子である *csu1* 変異卵巣及び *vls* 変異卵巣において、Aub は SYM11 に対して免疫反応性を示さなかった。一方、*tpp* 変異卵巣においては、Aub の sDMA 修飾が検出された。したがって、*tpp* 変異卵巣における Aub の生殖質への集積量の低下は、sDMA による制御とは独立していると考えられた。

(4) Tpp タンパク質の分布パターンの検討

卵形成過程における Tpp の分布を検討するため、Tpp::mScarlet^{K1} 系統を作成した。Tpp::mScarlet^{K1} はホモ接合体として樹立・維持できたことから、Tpp の C 末端への mScarlet 融合は Tpp の機能に影響を与えないことが示唆された。Tpp::mScarlet^{K1} を Vas、Tud 及び Aub の GFP 融合タンパク質と共発現させたところ、Tpp::mScarlet^{K1} は哺育細胞の核膜周辺部の nuage において Vas、Tud 及び Aub と共局在していた。生殖質タンパク質である Vas、Tud 及び Aub は、ステージ 9 以降、卵母細胞の後極に局在した。一方、Tpp::mScarlet^{K1} の卵母細胞後極への局在は観察されなかった。したがって、nuage における Tpp と Aub の相互作用が、Aub の卵母細胞後極への局在に重要であることが示唆された。

(5) *tpp* 変異卵巣におけるトランスポゾン制御の解析

nuage は生殖細胞系列におけるトランスポゾンの抑制に重要である。nuage において、トランスポゾンを抑制の標的とする小分子 RNA である PIWI-interacting RNA (piRNA) が産生される。*tpp* 変異卵巣において、トランスポゾンが適切に抑制されているかを検討するため、RNA-seq 解析を行い、ショウジョウバエで発現しているトランスポゾン配列にマッピングした。*tpp* 変異卵巣では、発現上昇したトランスポゾンは僅かで、ほとんどのトランスポゾンは正常に抑制されていた。したがって、*tpp* 変異卵巣における生殖質形成の不全は、トランスポゾンの脱抑制とは独立して起きていると考えられた。

次に、*tpp* 変異卵巣における piRNA 産生及び PIWI ファミリータンパク質への piRNA 結合能について検討した。卵巣抽出液を用いて、PIWI ファミリータンパク質 (Piwi、Aub、Ago3) に対する特異的な抗体を用いて免疫沈降を行い、各 PIWI ファミリータンパク質を精製した。そして、共沈降した piRNA を [γ -³²P]-ATP で末端標識した後、電気泳動で分離し、オートラジオグラフィで検出した。その結果、*tpp* 変異卵巣において、Aub 及び Ago3 に結合する piRNA の量は野生型と比較して顕著に減少していた。すなわち、Tpp は nuage における piRNA 生合成に関わる新規因子であり、その欠失により piRNA と結合している Aub が減少していると考えられた。

(6) Aub の piRNA 結合能と卵母細胞抗局への局在能との関連性の検討

tpp 変異卵巣における Aub の生殖質局在の低下は、piRNA 非結合型 Aub が生殖質に局在できないためではないかとの仮説が考えられた。この仮説を検証するため、Aub の piRNA 結合部位に変異を導入した EGFP-Aub トランスジェニック系統を作成した。その結果、piRNA との親和性が著しく低下すると予想される変異型 EGFP-Aub (Aub^{K572A} および Aub^{F333A-Y342A}) は、卵母細胞の後極 (生殖質領域) にほとんど局在しなかった。したがって、Aub への piRNA の結合が生殖質への局在に必須であると考えられた。

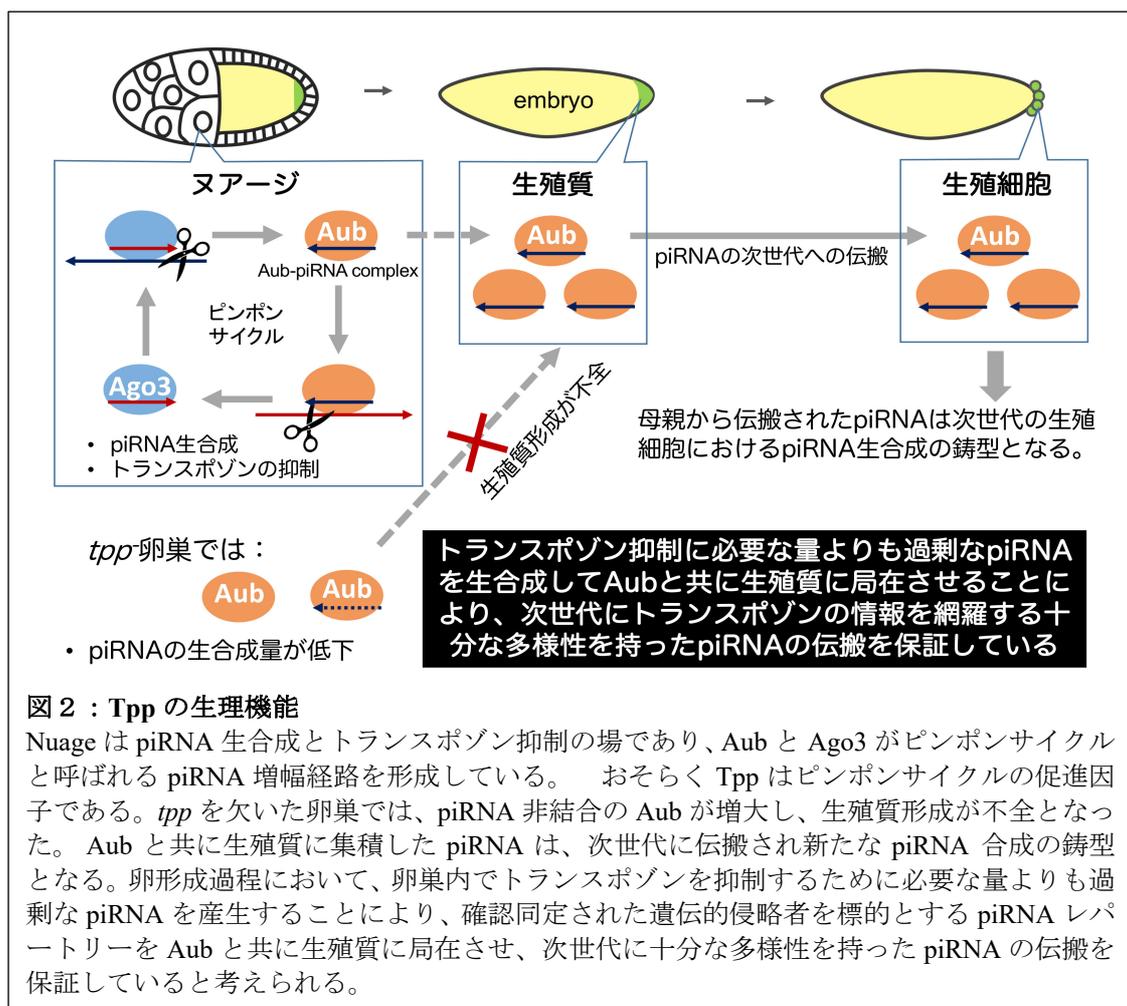
(7) piRNA 生合成量と生殖細胞形成能との関連性の検討

tpp 変異卵巣では、piRNA の産生及び piRNA の Aub への取り込みが減少しているにも関わらず、トランスポゾンはほぼ正常に抑制されていた。興味深いことに、近年、トランスポゾンを標的とする piRNA の 40%以上を担う 3 つの主要な piRNA クラスター遺伝子座 (20A、38C、42AB) を同時に欠失したメス成虫において、トランスポゾン抑制及び稔性は正常であることが報告された。そこで、*tpp* 変異体バックグラウンドに *38CΔ 42ABΔ* 欠失を導入して、生殖細胞型性能を比較した。その結果、野生型では 36.1 ± 4.28 個の生殖細胞が形成されるのに対して、*38CΔ 42AB* メス由来の胚では 17.7 ± 9.23 個、*tpp^{fs4}/Df(2L)BSC110* メス由来の胚では 15.6 ± 4.44 個であった。一方、*tpp⁻ 38CΔ 42AB* メス由来の胚では、1.59 ± 3.28 個にまで著しく低下していた。これに対し、ほとんどのトランスポゾンは *tpp⁻ 38CΔ 42ABΔ* 卵巣においても抑制されていた。さらに、約 80%の胚において生殖細胞が全く形成されなかった。以上の結果から、生殖細胞の形成とトランスポゾンの抑制に必要な piRNA 量の閾値が異なることが示された。

(8) 成果の考察

piRNA はトランスポゾンやレトロウイルスなど外来の遺伝子配列を分解し不活化するための防御機構 (RNA 免疫) として機能する。piRNA による防衛により、生物のゲノムは遺伝的侵略者で

あるトランスポゾンとの攻防に打ち勝ち、種の保存がなされている。一方で、piRNA とトランスポゾンの間のこのような軍拡競争は、進化の原動力に成り得るとも考えられている。この軍拡競争は、piRNA のみならずトランスポゾンの進化・改変も促すため、ゲノムに侵入するトランスポゾンの数は潜在的に無限であると言える。このような無限ともいえる遺伝的侵略者に対応するためには、既に侵略者として確認同定された配列に対しては、確実に次世代へと配列情報を伝播することで、新たな侵略者に対する防御機構を保証する必要があると予想される。ショウジョウバエでは、卵形成過程において、卵巣内でトランスポゾンを抑制するために必要な量よりも過剰な piRNA を産生することにより、確認同定された遺伝的侵略者を標的とする piRNA レパートリーを Aub と共に生殖質に局在させ、次世代に十分な多様性を持った piRNA の伝搬を保証しているのであろう (図 2)。卵形成過程における piRNA 産生の閾値がトランスポゾン抑制と生殖質形成との間で大きく異なること、及びトランスポゾン抑制に対して過剰な piRNA が生産される生理的意義については今まで報告されておらず、本研究は新たなコンセプトを提示する成果である。



る。

<引用文献>

- Aravin, A. et al. *Science* **318**, 761-764 (2007).
- Brennecke, J. et al. *Cell* **128**, 1089-1103 (2007).
- Gebert, D. et al. *Mol Cell*. **81**, 3965-3978. e5 (2021).
- Grentzinger, T. et al. *Genome Res.* **22**, 1877-1888 (2012).
- Harris A. N., & Macdonald, P. M. *Development* **128**, 2823-2332 (2001).
- Kina, H. et al. *Dev Growth Differ.* **61**, 265-275 (2019).
- Lehmann, R. *Curr Top Dev Biol.* **116**, 679-707 (2016).
- Mahowald, A. P. *Int Rev Cytol.* **203**, 187-213 (2001).
- Matsumoto, N. et al. *Cell* **167**, 484-497. e9 (2016).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Singh Chingakham Ranjit, Tani Naoki, Nakamura Akira, Asano Katsura	4. 巻 3
2. 論文標題 Mass spectrometry analysis of affinity-purified cytoplasmic translation initiation complexes from human and fly cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 101739 ~ 101739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2022.101739	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 該当する
1. 著者名 Pushpalatha Kavya Vinayan, Solyga Mathilde, Nakamura Akira, Besse Florence	4. 巻 13
2. 論文標題 RNP components condense into repressive RNP granules in the aging brain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-30066-4	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 該当する
1. 著者名 Buddika Kasun, Huang Yi-Ting, Ariyapala Ishara S., Butrum-Griffith Alex, Norrell Sam A., O' Connor Alex M., Patel Viraj K., Rector Samuel A., Slovan Mark, Sokolowski Mallory, Kato Yasuko, Nakamura Akira, Sokol Nicholas S.	4. 巻 32
2. 論文標題 Coordinated repression of pro-differentiation genes via P-bodies and transcription maintains Drosophila intestinal stem cell identity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 386 ~ 397.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2021.11.032	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 該当する
1. 著者名 De Graeve Fabienne, Formicola Nadia, Pushpalatha Kavya Vinayan, Nakamura Akira, Debreuve Eric, Descombes Xavier, Besse Florence	4. 巻 2428
2. 論文標題 Detecting Stress Granules in Drosophila Neurons	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology: The Integrated Stress Response. (D. Mateju and J. A. Chao eds)	6. 最初と最後の頁 229 ~ 242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1975-9_14	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 該当する

1. 著者名 Sano Hiroko, Nakamura Akira, Yamane Mariko, Niwa Hitoshi, Nishimura Takashi, Araki Kimi, Takemoto Kazumasa, Ishiguro Kei-ichiro, Aoki Hiroki, Kato Yuzuru, Kojima Masayasu	4. 巻 20
2. 論文標題 The polyol pathway is an evolutionarily conserved system for sensing glucose uptake	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS Biology	6. 最初と最後の頁 e3001678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pbio.3001678	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 Tanaka, T., Tani, N. and Nakamura, A.	4. 巻 19
2. 論文標題 Receptor-mediated yolk uptake is required for oskar mRNA localization and cortical anchorage of germ plasm components in the Drosophila oocyte	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS Biology	6. 最初と最後の頁 e3001183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pbio.3001183	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 Yoshinari Yuto, Kosakamoto Hina, Kamiyama Takumi, Hoshino Ryo, Matsuoka Rena, Kondo Shu, Tanimoto Hiromu, Nakamura Akira, Obata Fumiaki, Niwa Ryusuke	4. 巻 12
2. 論文標題 The sugar-responsive enteroendocrine neuropeptide F regulates lipid metabolism through glucagon-like and insulin-like hormones in Drosophila melanogaster	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-25146-w	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 Formicola, N., Heim, M., Dufourt, J., Lancelot, A.-S., Nakamura, A., Lagha, M. and Besse, F.	4. 巻 10
2. 論文標題 Tyramine induces dynamic RNP granule remodeling and translation activation in the Drosophila brain.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e65742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.65742	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 該当する

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 喜納寛野、泉奈津子、庄司佳祐、泊幸秀、中村輝
2. 発表標題 ショウジョウバエ新規小タンパク質Tppは生殖室の形成を促進する
3. 学会等名 第4回有性生殖研究会「未来へ向けた生殖研究」
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hirono Kina, Keisuke Shoji, Natsuko Izumi, Yukihide Tomari, Akira Nakamura
2. 発表標題 Drosophila Tpp promotes piRNA production in the nuage, facilitating the posterior localization of Aub to the germ plasm
3. 学会等名 第24回日本RNA学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hirono Kina, Keisuke Shoji, Natsuko Izumi, Yukihide Tomari, Akira Nakamura
2. 発表標題 Distinct thresholds of piRNA abundance required for germ cell formation and transposon silencing in Drosophila oogenesis
3. 学会等名 第56回日本発生生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiroko Sano, Akira Nakamura, Mariko Yamane, Hitoshi Niwa, Takashi Nishimura, Kimi Araki, Kazumasa Takemoto, Kei-ichiro Ishiguro, Hiroki Aoki, Yuzuru Kato, Ryo Hoshino, Yuto Yoshinari, Ryusuke Niwa, Masayasu Kojima
2. 発表標題 The polyol pathway functions as an intracellular and systemic glucose sensor impacting metabolism and development
3. 学会等名 第56回日本発生生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hirono Kina, Natsuko Izumi, Keisuke Shoji, Yukihide Tomari, Akira Nakamura
2. 発表標題 Drosophila Tpp is required for proper piRNA biogenesis in the nuage and facilitates the posterior localization of Aubergine to the germ plasm
3. 学会等名 第55回日本発生生物学会年会 (金沢市)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hirono Kina, Natsuko Izumi, Keisuke Shoji, Yukihide Tomari, Akira Nakamura
2. 発表標題 Drosophila Tpp links proper piRNA production and germ plasm assembly for germ cell formation
3. 学会等名 第23回日本RNA学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hirono Kina, Natsuko Izumi, Keisuke Shoji, Yukihide Tomari, Akira Nakamura
2. 発表標題 Drosophila Tiny pole plasm ensures proper piRNA production and the germ plasm assembly in oogenesis
3. 学会等名 第14回日本ショウジョウバエ研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hirono Kina, Natsuko Izumi, Keisuke Shoji, Yukihide Tomari, Akira Nakamura
2. 発表標題 Drosophila tiny pole plasm (tpp) ensures piRNA biogenesis in the nuage and facilitates the posterior localization of Aubergine in the oocyte
3. 学会等名 New Frontiers in Developmental Biology: Celebrating the Diversity of Life. Third Franco-Japanese Developmental Biology meeting (Strasbourg, France) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村 輝
2. 発表標題 ショウジョウバエ生殖質の形成を促進する小タンパク質の分子生理機能
3. 学会等名 大阪大学蛋白質研究所セミナー「生殖細胞・減数分裂研究の最前線」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 K. Hanyu-Nakamura, K. Aimi, T. Kurogi and A. Nakamura
2. 発表標題 The <i>Drosophila</i> PGC-1 homolog, Spargel, is required for germ granule assembly during oogenesis
3. 学会等名 第54回日本発生生物学会年会(オンライン開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 H. Kina and A. Nakamura
2. 発表標題 Tpp, a novel nuage component, facilitates posterior localization of Aubergine during <i>Drosophila</i> oogenesis
3. 学会等名 第22回日本RNA学会年会(オンライン開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 H. Kina, H. Nakashima, T. Yoshitani, Y. Hayashi and A. Nakamura
2. 発表標題 Tiny pole plasm (Tpp) facilitates the posterior localization of Aubergine during <i>Drosophila</i> germ plasm assembly
3. 学会等名 Japan <i>Drosophila</i> Research Conference 14 (オンライン開催)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

謎のグルコース代謝経路「ポリオール経路」の生理機能を解明
<https://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/np135/>
発生医学研究所生殖発生分野ホームページ
http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/germline_development/

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------