

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2007～2012

課題番号：19061001

研究課題名（和文） 生殖系列の世代サイクルとエピゲノムネットワーク

研究課題名（英文） The germline: its developmental cycle and epigenome network

研究代表者

佐々木 裕之 (SASAKI HIROYUKI)

国立遺伝学研究所・総合遺伝研究系・研究員

研究者番号：30183825

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・発生生物学

キーワード：発生・分化、発現制御、生殖細胞、エピゲノム、リプログラミング

### 1. 研究計画の概要

本領域は哺乳類の生殖系列の世代サイクルとエピゲノムネットワークを包括的に解明することを目的として研究活動を行う。そのため、総括班（本研究課題）では領域の15名の計画研究代表者とおよそ20名の公募研究代表者が自由な発想のもと調和の取れた活動を展開できるよう総括と評価等を行う。具体的には、1. 総括班会議の開催、2. 公開シンポジウムの開催、3. 若手研究者の育成、4. 研究活動の広報、5. 成果の取りまとめ等を活動目的とし、領域全体の運営を執り行う。採択時の審査において、「リプログラミング等進歩の激しいこの分野でさらなるブレークスルー的な成果が生まれることを期待する」および「本領域の趣旨を生かした成果を期待する」との意見をいただいたので、これらの点を班員に徹底する。

### 2. 研究の進捗状況

本領域の研究は哺乳動物の生殖細胞系列の世代サイクルが回転するしくみを理解し、その過程で起こる核機能のリプログラミングの実体解明をめざして期待以上に進捗している。その成果は、Cell 誌に1報、Nature 誌に3報など、インパクトファクター10以上の雑誌に合計12報の論文として報告した（5. 代表的な研究成果を参照）。とくに生殖細胞分化機構の解明、生殖細胞のエピゲノムと小分子 RNA の関係の解明、精子幹細胞の特性の解明などで著しい進展があった。

総括班では、事務局開設、ホームページの立ち上げを行い、上記の論文発表成果を解説付きで公開するなどの広報活動を行った。ま

た、平成19年度に海外演者を招いた公開キックオフシンポジウム（東京）、平成20年度には特定領域研究「性分化」（諸橋憲一郎領域代表）との合同領域会議（熊本）、平成21年度は第2回公開シンポジウム（東京）を開催し、活発な討論と交流を行った。また、これらのシンポジウム・領域会議に合わせて総括班会議を開催し、運営方針を討議した。若手研究者育成に関しては、平成20年度に生殖研究ワークショップ（三崎）、平成21年度に若手研究会（御殿場）などの若手自主企画による研究会を助成した。以上、当初の計画どおりに進捗している。

### 3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

とくに生殖細胞分化機構の解明、生殖細胞のエピゲノムと小分子 RNA の関係の解明、精子幹細胞の特性の解明で著しい進展があった（5. 代表的な研究成果を参照）。また、インパクトファクター10以上の雑誌に掲載された12報の論文のうち5報が領域内共同研究である点は、本領域が単なる優秀な研究者の集まりではないことを示しており、特定領域研究の意義を考えると特筆に値すると思われる。本領域の後半においては、いわゆるリプログラミングの実体解明の進展にも期待したい。

### 4. 今後の研究の推進方策

順調に進捗しつつある領域の運営がさらにスムーズに展開するよう以下の施策を行う。まず、平成22年度は中間評価の年にあたるので、これまでの研究成果を取りまとめ評価に臨む。また、その結果を班員に周知

徹底する。また、平成22年度には12名の著名な海外演者を招いて公開国際シンポジウムを開催し(福岡)、班員へのさらなる刺激を行いたい。その他の公開シンポジウム、若手育成などは計画通りに執り行い、領域の目的達成に資する予定である。

#### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計12件)

- ① Kuramochi-Miyagawa, S., Watanabe, T., Gotoh, K., Totoki, Y., Toyoda, A., Ikawa, M., Asada, N., Kojima, K., Yamaguchi, Y., Ijiri, T. W., Hata, K., Li, E., Matsuda, Y., Kimura, T., Okabe, M., Sakaki, Y., Sasaki, H. and Nakano, T. DNA methylation of retrotransposon genes is regulated by Piwi family members MILI and MIWI2 in murine fetal testes. **Genes Dev.** 22, 908-917, 2008.
- ② Watanabe, T., Totoki, Y., Toyoda, A., Kaneda, M., Kuramochi-Miyagawa, S., Obata, Y., Chiba, H., Kohara, Y., Kono, T., Nakano, T., Surani, M.A., Sasaki, Y., and Sasaki, H. Endogenous siRNAs from naturally formed dsRNAs regulate transcripts in mouse oocytes. **Nature** 453, 539-543, 2008.
- ③ Hirasawa, R., Chiba, H., Kaneda, M., Tajima, S., Li, E., Jaenisch, R. and Sasaki, H. Maternal and zygotic Dnmt1 are necessary and sufficient for the maintenance of DNA methylation imprints during preimplantation development. **Genes Dev.** 22, 1607-1616, 2008.
- ④ Kurimoto, K., Yabuta, Y., Ohinata, Y., Shigeta, M., Yamanaka, K. and Saitou M. Complex genome-wide transcription dynamics orchestrated by Blimp1 for the specification of the germ cell lineage in mice. **Genes Dev.** 22, 1617-1635, 2008.
- ⑤ Yamaji, M., Seki, Y., Kurimoto, K., Yabuta, Y., Yuasa, M., Shigeta, M., Yamanaka, K., Ohinata, Y. and Saitou, M. Critical function of Prdm14 for the establishment of the germ cell lineage in mice. **Nat. Genet.** 40, 1016-1022, 2008.
- ⑥ Kanatsu-Shinohara, M., Takehashi, M., Takashima, S., Lee, J., Morimoto, H., Chuma, S., Raducanu, A., Nakatsuji, N., Fassler R. and Shinohara, T. Homing of mouse spermatogonial stem cells to germline niche depends on  $\beta$ 1-integrin. **Cell Stem Cell** 3, 533-542, 2008.
- ⑦ Ohinata, Y., Ohta, H., Shigeta, M., Yamanaka, K., Wakayama, T. and Saitou, M. A signaling principle for the specification of the germ cell lineage in mice. **Cell** 137, 398-400, 2009.
- ⑧ Lee, J., Kanatsu-Shinohara, M., Morimoto, H., Kazuki, Y., Takashima, S., Oshimura, M., Toyokuni, S. and Shinohara, T. Genetic reconstruction of mouse spermatogonial stem cell self-renewal in vitro by Ras-Cyclin D2 activation. **Cell Stem Cell** 5, 76-86, 2009.
- ⑨ Saito, K., Inagaki, S., Mituyama, T., Kawamura, Y., Ono, Y., Sakota, E., Kotani, H., Asai, K., Siomi, H. and Siomi, M.C. A regulatory circuit for *piwi* by the large Maf gene *traffic jam* in *Drosophila*. **Nature** 461, 1296-1299, 2009.
- ⑩ Shoji, M., Tanaka, T., Hosokawa, M., Reuter, M., Stark, A., Kato, Y., Kondoh, G., Okawa, K., Chujo, T., Suzuki, T., Hata, K., Martin, S.L., Noce, T., Kuramochi-Miyagawa, S., Nakano, T., Sasaki, H., Pillai, R.S., Nakatsuji, N., and Chuma, S. The TDRD9-MIWI2 complex is essential for piRNA-mediated retrotransposon silencing in the mouse male germline. **Dev. Cell** 17, 1-13, 2009.
- ⑪ Matsui, T., Leung, D., Miyashita, H., Maksakova, I.A., Miyachi, H., Kimura, H., Tachibana, M., Lorincz, M.C. and Shinkai, Y. Proviral silencing in embryonic stem cells requires the histone methyltransferase ESET. **Nature** 464, 927-931, 2010.
- ⑫ Kanatsu-Shinohara, M., Takashima, S. and Shinohara, T. Transmission distortion by loss of p21 or p27 cyclin-dependent kinase inhibitors following competitive spermatogonial transplantation. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 107, 6210-6215, 2010.

[その他]

ホームページ

<http://www.brc.riken.go.jp/lab/mcd/germline/index.html>