

## 自己評価報告書

平成23年 4月 11日現在

機関番号：82648

研究種目：新学術領域研究

研究期間：2008～2012

課題番号：20116002

研究課題名（和文）

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

研究課題名（英文）

Mechanism regulating GSC niche system in *Drosophila* testis and ovary

研究代表者

小林 悟 (KOBAYASHI SATORU)

大学共同利用機関法人自然科学研究機構(岡崎共通研究施設)

・岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授

研究者番号：90225508

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、配偶子、幹細胞、生殖細胞、遺伝子、ニッチ

## 1. 研究計画の概要

ショウジョウバエの配偶子幹細胞 (GSC) はニッチ細胞に隣接し、ニッチ細胞からの分泌因子の働きにより分化が抑制され、GSC が維持される。また、ニッチ細胞からの分泌因子シグナルを、GSC に的確に伝達する領域として「ニッチの場」の概念が想定されている。すなわち、ショウジョウバエでは、GSC、ニッチ細胞、ニッチの場が、GSC／ニッチ・システムを構成し、配偶子の連続的な産生を可能にしている。本研究では、GSC／ニッチ・システムを構成するGSC、ニッチ細胞、ニッチの場の形成機構の解明を目標とする。平成22年度までの研究により、(1) ニッチの場を規程する分子実体を明らかにするとともに、(2) 雄生殖巣におけるニッチ細胞の形成に関わるシグナル伝達経路、(3) GSC の性差を決定する最も上位の遺伝子や、生殖細胞としての性質を決める候補遺伝子も同定することに成功した。

## 2. 研究の進捗状況

## (1) ニッチの場の形成機構

本研究により、細胞外マトリックスの主要構成分子として知られるヘパラン硫酸プロテオグリカン (HSPG) であるDally および Dally-like が、それぞれ卵巣および精巣のニッチ細胞において発現すること、これらHSPG が、分泌因子の機能をニッチ細胞の近傍に限局することが明らかとなった。以上の成果は、ニッチの場を規程する分子実体が、卵巣ではDally であることを示している。

## (2) ニッチ細胞の形成機構

ニッチ細胞は、卵巣／精巣の前端部に位置する体細胞 (SGP) より形成される。本研究により、精巣全体のSGP においてNotch 受容体が活性化しニッチ細胞への分化を促進しているのに対し、精巣後半部のSGP では受容体型チロシンキナーゼであるEgfr が活性化しニッチ形成を抑制するために、前端部のみにニッチ細胞が形成されることが明らかとなった。一方、雌では受容体型チロシンキナーゼの一つであるFGF 受容体ホモログのBtl が、生殖巣の後半部で発現しニッチ細胞の形成を抑制することが明らかとなった。このことは、卵巣／精巣において、ニッチ細胞形成が類似の機構で制御されることを示唆している。

## (3) GSC の特質を生み出す機構

GSC の生殖細胞としての性質の決定機構に関して、これまでに生殖系列特異的な遺伝子発現の活性化に関わる転写因子としてOvo を同定した。また、GSC の性差の形成機構に関しては、Sxlが、GSC を含め生殖系列の雌決定のマスター遺伝子として働いていることを明らかにした。

## 3. 現在までの達成度

② おおむね順調に進展している。

(理由)

当初の目的である、GSC／ニッチ・システムを構成するGSC、ニッチ細胞、ニッチの場の形成に関わる遺伝子の同定がほぼ終了しており、研究は順調に進行していると判断できる。また、領域内での共同研究も進行しており、有

機能的な連携体制が出来ている。特に、研究遂行上の問題点は見いだせない。

#### 4. 今後の研究の推進方策

これまでの研究により、GSC、ニッチ細胞、ニッチの場の形成に関わる遺伝子が同定できたことを踏まえ、以下のように、分子レベルの研究へと発展させる。

##### (1) ニッチの場の形成機構

HSPG がGSCの維持に関わる分泌因子の空間的分布を制御することによりニッチの場を規程しているのかという重要な問題を解く。

##### (2) ニッチ細胞の形成機構

雌生殖巣におけるニッチ細胞の形成機構に関して、Btl の詳細な機能解析および機能の場の特定等を行う。

##### (3) GSC の特質を生み出す機構

GSC の生殖細胞としての性質の決定に関わる遺伝子として、Ovo を同定している。また、Sxl が GSC を含め生殖系列の雌決定のマスター遺伝子として働いていることも明らかにしている。そこで、これら遺伝子により制御される遺伝子ネットワークをマイクロアレイ解析により明らかにする。

以上の分子レベルの研究により、ショウジョウバエと他動物種のGSC/ニッチ・システムの形成/維持に働く遺伝子を比較できる基盤を形成したい。

#### 5. 代表的な研究成果

[雑誌論文] (計 10 件)

- (1) 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) 査読有
- (2) Y. Hayashi, S. Kobayashi and H. Nakato; *Drosophila* glypicans regulate the germline stem cell niche. **J. Cell Biol.** 187, 473-480 (2009) 査読有
- (3) K. Hashiyama and S. Kobayashi; Expression of genes involved in sumoylation in the *Drosophila* germline. **Gene Expression Patterns** 9, 50-53 (2009) 査読有
- (4) J. Yatsu, M. Hayashi, M. Mukai, K. Arita, S. Shigenobu and S. Kobayashi; Identification of maternal RNAs encoding transcription factors required for germline-specific gene

expression in *Drosophila* embryos. **Int. J. Dev. Biol.** 52, 913-923 (2008) 査読有

- (5) 浅岡美穂; ショウジョウバエ配偶子幹細胞とニッチ. **細胞工学** 29, 638-644 (2010) 査読無

[学会発表] (計 28 件)

- (1) Y. Hayashi, H. Nakato and S. Kobayashi "The role of heparan sulfate proteoglycans in *Drosophila* germline stem cell niche" Cold Spring Harbor Meeting, Germ Cells (New York) 2010 年 10 月 6 日
- (2) K. Hashiyama and S. Kobayashi "Mechanism regulating sex determination of the germline progenitors in *Drosophila* embryos" Satellite symposium to the SDB and JSDB joint meeting, Germ Cells, New Mexico, 2010 年 8 月 5 日
- (3) Y. Kitadate and S. Kobayashi "Notch and Egfr signaling act antagonistically to regulate germline stem cell niche formation in *Drosophila* embryos" 43rd Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biology, Kyoto, 2010 年 6 月 21 日
- (4) 小林悟 「ショウジョウバエにおける配偶子幹細胞の形成を制御するメカニズム」 『配偶子幹細胞制御に関する研究の新展開』シンポジウムオーガナイザー、第 80 回日本動物学会大会、静岡、2009 年 9 月 17 日
- (5) 小林悟 「ショウジョウバエ胚における生殖細胞形成機構」、『生殖細胞の発生を制御する分子』シンポジウム・オーガナイザー、第 31 回日本分子生物学会年会、神戸、2008 年 12 月 9 日

[その他]

アウトリーチ活動

高等学校での講演会: 愛知県立岡崎高等学校 (2008~2010)、筑波大学附属駒場高等学校 (2010)、日大佐野高校 (2010) など

ホームページ

<http://nibb.ac.jp/gamete-stem-cell/Index.html>