

## 【特別推進研究】

### 生物系

#### 研究課題名 piRNA 機構の動作原理の統合的理解



東京大学・大学院理学系研究科・教授 **しおみ みきこ**  
**塩見 美喜子**

研究課題番号：19H05466 研究者番号：20322745

キーワード：piRNA、トランスポゾン、PIWI、RNAサイレンシング、生殖

#### 【研究の背景・目的】

生殖組織特異的小分子RNAであるpiRNAは、トランスポゾンの利己的転移を抑制することによって生殖ゲノムをDNA損傷から守る。piRNA機能の欠失は、生殖組織の発生・分化阻害、卵子・精子の形成不全、ひいては不妊を引き起こす。piRNAの発見以降、piRNA機構の動作原理を解明する研究は国内外で精力的に行われてきたが、その生殖組織特異性や作用機序の複雑さが研究の進展を阻み、未だ全容解明には至っていない。そこで本研究では「piRNA機構の動作原理の統合的な理解」を目指す。これまでに培った知識や手法、発想などを十分に生かした研究を展開することによってpiRNA研究の集大成に挑む。本研究の成果は、piRNA機構の統合的理解のみならず、生殖システムの包括的理解や自己・非自己の識別分子機構の理解、ひいては生殖医療へと繋がる。

#### 【研究の方法】

トランスポゾンによるDNA損傷から生殖ゲノムを守るpiRNA機構の動作原理を、生化学・細胞生物学・遺伝学・生物情報学・構造生物学などを駆使した学際的戦略によって統合的に理解することを目指す。本研究計画は、以下の5部構成とする。

[RP-1]生殖系体細胞におけるpiRNA生合成機構の解明

[RP-2]生殖細胞におけるpiRNA生合成機構の解明

[RP-3]生殖系体細胞のpiRNAによる転写制御機構の解明

[RP-4]piRNA因子の立体構造解析

[RP-5]マウス胎児期生殖細胞のクロマチン動態の解析

RP-1及びRP-3はショウジョウバエ卵巣由来体細胞株OSCを用いてすすめる。RP-2ではカイコ卵巣由来生殖細胞株BmN4を用いる。RP-5においてはマウス精原細胞を用いる。

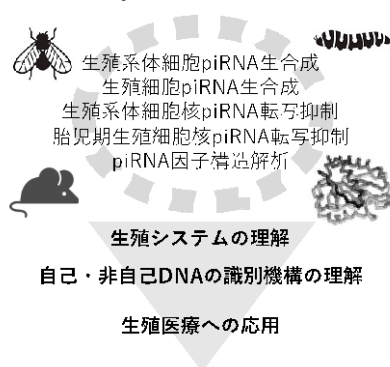


図1. piRNA機構の動作原理の統合的理解

#### 【期待される成果と意義】

RNAiやmiRNAによる遺伝子発現制御機構は恒常的で全ての組織で起こるため、その研究は急進展した。一方、piRNA機構は生殖組織特異的であり、この事実はpiRNAの発見を遅らせたばかりか基礎研究の展開の要因となっており、今なおpiRNA機構の動作原理の理解は乏しい。我々は2009年、ショウジョウバエ卵巣由来体細胞株OSCの樹立に成功し、それ以来OSCを駆使した生化学的解析を通して成果を挙げてきている。また、CRISPRをOSCに応用してpiRNA増幅機構を獲得した新規細胞株の樹立にも成功した。本研究は、このような独創的な発想に基づいた研究基盤とともに、これまでに培った知識や新規技術を活かしつつさらに加速・進展させるものであり、目的は達成されると期待出来る。本研究の成果は、生殖幹細胞の形成・維持機構の解明をはじめとした生殖システムの包括的な理解、トランスポゾンのゲノム進化、ゲノムにおける自己・非自己の識別機構の解明へ繋がるのが期待され、よって本研究の意義は高い。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Ishizu H, Kinoshita T, Hirakata S, Komatsuzaki C and \*Siomi MC. Distinct and collaborative functions of Yb and Armitage in transposon-targeting piRNA biogenesis. *Cell Reports* 27:1-14. 2019
- Nishida KM, Sakakibara K, Iwasaki Y, Yamada H, Murakami R, Murota Y, Kawamura T, Kodama T, Siomi H and \*Siomi MC. Hierarchical roles of mitochondrial PAPI and Zucchini in *Bombyx* germline piRNA biogenesis. *Nature* 555:260-264. 2018
- Matsumoto N, Nishimasu H, Sakakibara K, Nishida KM, Hirano T, Ishitani R, Siomi H, \*Siomi MC and \*Nureki O. Crystal structure of silkworm PIWI-clade Argonaute Siwi bound to piRNA. *Cell* 167:484-497. 2016
- Sumiyoshi T, Sato K, Yamamoto H, Iwasaki YW, Siomi H and \*Siomi MC. Loss of l(3)mbt leads to acquisition of the ping-pong cycle in *Drosophila* ovarian somatic cells. *Genes & Development* 30:1617-1622. 2016

#### 【研究期間と研究経費】

令和元年度～令和5年度 417,300千円

#### 【ホームページ等】

<http://www-siomilab.biochem.s.u-tokyo.ac.jp/index.html>