【解説】

ゲノムインプリンティングと二母性マウスの開発

川原 学, 尾畑やよい, 河野友宏

著者らは、2 セットの半数体雌ゲノムのみから発生させた二母性マウス作出系を独自に開発してきた。また、その過程で他の実験系では実現が困難なアプローチからゲノムインプリンティングがどのように個体発生を制御しているかという視点で多くの知見を得てきた。ここでは、特に精子形成過程で制御を受ける父性メチル化インプリント領域のうち個体発生に特に重要なのは一体どこなのかということに焦点を絞って展開してきた著者らの最近の研究成果について解説する。

哺乳類の個体発生には、オスの生殖細胞である精子のゲノムとメスの生殖細胞である卵子のゲノムが不可欠である。至極当然のことのようであるが、「なぜ両者のゲノムが必要なのか？」と考察を進めた場合、メンデルの法則に従わない発現様式を示す一群の遺伝子群の存在が浮かび上がる。これらの遺伝子はインプリント遺伝子と呼ばれ、そのアレルが雌雄どちらのゲノムから由来したかに依存して、発現が制御され片親性アレル発現を示す。このような親の性に特異的な遺伝子発現は、基本的に生殖細胞形成過程で成立する DNA メチル化修飾により支配されていることが知られている。

Production of Bi-maternal Mice by Alteration of Imprinted Gene Expressions
Manabu KAWAHARA, Yayoi OBATA, Tomohiro KONO, 東京農業大学応用生物科学部

筆者らのグループでは、新生仔由来の卵子を用いた卵子再構築および父性メチル化調節領域欠損マウスを利用するという方法で、メスゲノムのみからなるマウス個体の作出に成功した。2004 年に初めて誕生したこの二母性マウスは“KAGUYA”と名づけられた。さらに 2007 年には、新生仔卵子ゲノムに 2 個所の雄特異的メチル化インプリントを改変するための変異を導入することで、インプリント遺伝子の発現を、メスゲノム（卵子ゲノム）パターンからオスゲノム（精子ゲノム）パターンにほぼ完全に交換することに成功した。その結果、二母性マウスの作出効率を大幅に向上させ（0.2%→30%）、個体発生に雌雄ゲノムが必要である根源的な理由が、ゲノムインプリンティング機構にあることを示した。

二母性胚とは

通常、哺乳類では、生殖細胞形成過程においてそれぞれの性に応じて塩基配列の変化を伴わないいわゆる“エピジェネティックな情報”が刷り込まれ、結果として雌雄ゲノム間で決定的な機能差を生じさせているゲノムインプリンティングという現象がみられる。現在では、ゲノムインプリンティング機構の分子レベルの実態は、DNA メチル化修飾が中心的な役割を担っていることが

証明されている^(1~3)。すなわち、新規 DNA メチル化酵素の働きにより、CpG 配列が密に存在するインプリント遺伝子発現調節領域にメチル化修飾が付加され、結果としてインプリント遺伝子は片親性の発現パターンを示すこととなる (図 1)^(4, 5)。これらインプリント遺伝子の発現は個体発生では決定的な意味をもち、片親性の核からなる単為発生胚や雌核発生胚および雄核発生胚では必ず妊娠初期に致死となる。たとえばマウスでは、胎齢 10.5 日までいずれの胚も必ず致死となることが知られている^(6, 7)。片親性胚の致死は、母方発現および父方発現インプリント遺伝子の発現量の過不足が直接的原因で

あるが、根本的には、片親性の DNA メチル化修飾パターンを保持する二倍体胚であることがインプリント遺伝子発現パターンの異常をひき起こす要因であるといえる。換言すると、DNA メチル化修飾パターンの非対称性を保持した二倍体胚であることが正常な個体発生には必須であるということを明示している。

筆者らのグループでは、マウス新生仔卵母細胞ゲノムが母性メチル化インプリントを受けていないことに着目し、研究を進めてきた。そして、新生仔由来の非成長期卵母細胞 (non-growing: ng) の核と、完全に成長し母性メチル化インプリントが確立した卵子 (fully-grown:

図 1 ■ 生殖細胞の主なメチル化インプリント領域 (DMR; 後述) におけるメチル化状態

上段に母性メチル化インプリントを受ける 9 領域 (赤), 下段には父性メチル化インプリントを受ける 2 領域 (青) のメチル化状態を示している (●: メチル化シトシン, ○: 非メチル化シトシン)。排卵卵子では母性メチル化インプリント領域が高メチル化状態であり、対照的に精子では父性メチル化インプリント領域が高メチル化状態になっていることがわかる。一方、新生仔の卵母細胞では母性メチル化インプリントが未確立であるために、母性メチル化インプリント領域が低メチル化状態となっている。

図 2 ■ 二母性胚構築の手順

新生仔由来の卵母細胞 (ng 卵子) を除核した卵核胞期卵子 (GV-fg 卵子) に核移植後、体外成熟培養により第二減数分裂中期まで減数分裂を進行させる。次いで、形成された紡錘体を母性メチル化インプリントが完了している排卵卵子 (MII-fg 卵子) に核移植後、塩化ストロンチウムによって人為的に活性化刺激を与え、二前核二極体を形成する二母性胚を構築する。構築した二母性胚は体外培養によって胚盤胞期にまで発生させ、偽妊娠雌マウスに胚移植し二母性マウスを得る。

fg) の核を核移植技術によって組み合わせたメスゲノムのみからなる二倍体胚を構築し (図 2), その発生能力について詳細に検討してきた^(8~12). 最近では, これらの再構築胚を通常の雌核発生胚や単為発生胚 (fg/fg 胚) と明確に区別するために, 2 種類の異なる半数体メスゲノムのセットをもつ胚ということで “二母性胚 (bi-maternal embryo)” と呼んでいる^(11~13).

成長期に入る以前の ng 卵子は成熟個体の卵殻胞期卵と同様の第一減数分裂前期のディプロテン期で細胞周期を停止している. 減数分裂を再開し核成熟を完了するためには卵子成長期を経る必要がある. しかし, ここで卵殻胞期卵の細胞質を一時的に借りることで, 本来核成熟するはずのない ng 卵子でも減数分裂を再開して半数体ゲノムを構築させることができる. キアズマが形成され相同組換えが完了していないサイゴテン期からパキテン期の卵子では, 卵殻胞期卵細胞質に核移植しても半数体ゲノムの構築はできない. したがって, 半数体卵子が構築できるのは, マウスでは胎生 18 日以降の ng 卵子に限られる.

ng 卵子 (直径約 15 μm) は新生仔雌マウスより, 一方卵殻胞期卵 (直径約 75 μm) はウマ絨毛性性腺刺激ホルモン投与 42~46 時間後の成熟雌マウスより, それぞれ回収する. fg 卵子は透明帯の切断および除核を行ないレシピエント卵子とする. このレシピエント卵子の囲卵腔に ng 卵子をセンダイウイルスとともに注入して融合させることによって核移植し, 14 時間の体外成熟培養を行なう. 成熟培養中に, 操作した卵子は核膜崩壊, 第一減数分裂中期, そして第一極体を放出し, 第二減数分裂中期 (MII 期) に達して核成熟を完了する. ついで, MII 期に達した操作卵の染色体を fg 卵子に核移植し, ng 卵子と fg 卵子の 2 つの核からなる人工卵子を作出する. この操作卵子に活性化処理 (10 mM SrCl_2 を含む M16 培地で 2~4 時間培養) を施すと, 2 つの第二極体および 2 つの雌性前核が形成され, ng 卵子と fg 卵子それぞれの半数体ゲノムをもつ ng/fg 二母性胚が完成する.

筆者らは, マウス ng/fg 二母性胚が, 単為発生胚の発生限界を 4 日間越えて胎齢 13.5 日まで発生延長を示すことを突き止めた⁽⁸⁾. この発生延長の原因を探るべく, インプリント遺伝子の発現レベルについて調べてみたところ, 確かに多くのインプリント遺伝子の発現レベルが正常化されていることが判明した⁽¹⁴⁾. すなわち, 単為発生胚では発現しない多くの父方発現インプリント遺伝子, *Snrpn*, *Ndn*, *Znf127*, *Peg3*, *Peg1/Mest* および *Impact* などが ng/fg 二母性胚では発現しており, さらに母方発現遺伝子 *Igf2r* および *p57kip2* の発現レベルが正

常化されていた. つまり, 卵子形成過程での DNA メチル化修飾によって発現制御を受ける母性メチル化インプリント遺伝子の発現レベルはほぼ正常値に回復することが明らかとなり, これが ng/fg 二母性胚の発生延長の原因であると結論づけられた. しかし, 当然のことながら, ng/fg 二母性胚では精子形成過程で制御される父性メチル化インプリント遺伝子の発現レベルが異常であるために, 妊娠後期 13.5 日を越えて生存することはなかった. したがって, さらなる発生延長のためには, 父性メチル化インプリント遺伝子の発現レベルを正常化することが必要であると考えられた (図 3-A).

父性メチル化インプリント遺伝子発現の制御

そこで, 父性メチル化インプリント領域として知られている 3 領域のうち, 第一候補として胎仔の成長にきわめて重要な *Igf2* を含む 7 番染色体の *Igf2-H19* 領域の遺伝子発現パターンを父性化することに着手した. これらの遺伝子は, 母方発現する *H19* 遺伝子の上流にある発現調節領域 (父母アレルでメチル化状態が明らかに異なることから, Differentially Methylated Region (DMR) と呼ばれる) によって発現が制御されている⁽¹⁵⁾. そこで, *H19* 遺伝子の転写領域と *H19*-DMR をともに欠損した KO マウス (Δch7 マウス) 新生仔の ng 卵子 ($\text{ng}^{\Delta\text{ch7}}$) と成熟野生型マウスの fg 卵子からなる $\text{ng}^{\Delta\text{ch7}}$ /fg 二母性胚を構築し (図 3-B), その発生能を調べたところ, 移植胚中 2 匹が明らかに正常な産仔の形態で誕生し, 自発性呼吸を開始した⁽⁹⁾. このうちの 1 匹は “KAGUYA” と名づけられ, 正常に発育して成熟個体に成長した.

この結果から, メスゲノムのみからなる二母性胚でも妊娠満期までの個体発生を遂げることができる可能性が示された. しかし, 同時に出生以後の生存率が極端に低く, *Igf2-H19* 領域の発現パターンの父性化だけでは不十分であると推察された. そこで, 胎仔成長に重要な遺伝子を含む別の領域, 12 番染色体上の Intergenic-DMR (IG-DMR) によって発現制御を受ける *Dlk1-Dio3* 領域の遺伝子発現について解析を行なったところ⁽¹⁶⁾, 成熟個体にまで発達した $\text{ng}^{\Delta\text{ch7}}$ /fg 二母性胚由来マウスでは IG-DMR も高メチル化状態であり, *Dlk1-Dio3* 領域の遺伝子発現はほぼ正常値に近いことが判明した. しかし, 発生途中で致死となる $\text{ng}^{\Delta\text{ch7}}$ /fg 二母性胚由来胎仔では IG-DMR も低メチル化状態であり, 胎仔発育に重要な *Dlk1* などの父性メチル化インプリント遺伝子の発現レベルもきわめて低い状態であった^(9, 16). すなわち, *Dlk1-Dio3* 領域の父性メチル化インプリント遺伝子群の発現

図3 ■二母性胚由来胎仔の遺伝子型と7番および12番染色体上の父性メチル化インプリント遺伝子発現パターン

7番染色体上(赤)の *Igf2-H19* 領域と12番染色体上(青)の *Dlk1-Dio3* 領域の父性メチル化インプリント遺伝子の発現パターンを模式的に表わしている。(A) 野生型。(B) $\text{ng}^{\Delta\text{ch7}}/\text{fg}$ 二母性胚; $\text{ng}^{\Delta\text{ch7}}$ 卵子ゲノムは7番染色体上の *H19* 遺伝子の転写領域と転写調節領域 (*H19-DMR*) を欠損している。(C) $\text{ng}^{\Delta\text{ch12}}/\text{fg}$ 二母性胚; $\text{ng}^{\Delta\text{ch12}}$ 卵子ゲノムは12番染色体上の *IG-DMR* を欠損している。(D) $\text{ng}^{\Delta\text{Double}}/\text{fg}$ 二母性胚; $\text{ng}^{\Delta\text{Double}}$ 卵子ゲノムは Δch7 および Δch12 の双方の欠損を併せもつ。

レベル正常化が $\text{ng}^{\Delta\text{ch7}}/\text{fg}$ 二母性胚個体発生の成否を握る鍵となっていると推察された。

では、*Dlk1-Dio3* 領域のみを正常化した二母性胚の発生はどうか? これを調べるために、12番染色体上の *IG-DMR* を欠損させた KO マウス (Δch12) を利用

して *Dlk1-Dio3* 領域のインプリント遺伝子発現を父性化してみたところ (図3-C)^(11, 17), この $\text{ng}^{\Delta\text{ch12}}/\text{fg}$ 二母性胚も, $\text{ng}^{\Delta\text{ch7}}/\text{fg}$ 二母性胚と同様に, 妊娠満期にまでは発生延長を示すものの, その後の自発性呼吸はみられなかった。以上の結果から, *Igf2-H19* 領域および *Dlk1-*

Dio3 領域の双方を同時に父性化することが、二母性胚の個体発生に必須であることが推察された。

父性メチル化調節領域二重欠損マウス

Δ ch12-KO マウスと前述の Δ ch7-KO マウスを交配させることによって、7 および 12 番染色体上の DMR をともに欠いた Δ Double-KO マウス (Δ Double) を作製した。この ng 卵子 ($\text{ng}^{\Delta\text{Double}}$) を利用して $\text{ng}^{\Delta\text{Double}}/\text{fg}$ 二母性胚を作製し (図 3-D)、個体までの発生率を調べた結果、移植胚のうち約 40% が妊娠満期にまで発生し、そのうち約 80% が正常な成熟雌マウスにまで発育した⁽¹²⁾。対照区として二段階核置換により同様のストレスを与えて作製した体外受精胚の個体までの発生率が約 40% であったことから、この二母性胚由来マウス作出効率が極限まで高まったと考えられる。誕生した二母性マウスの正常性を確認するため、新生仔および胎盤重量、繁殖試験、病理組織解析、血球成分解析などの表現型を詳細に解析したところ、二母性マウスは正常な個体であることが明らかとなった。すなわち、新生仔雌由来の母性メチル化インプリントを受けていない卵子ゲノムのうち、7 番および 12 番染色体上の *Igf2-H19* 領域および *Dlk1-Dio3* 領域において、それぞれの DMR の欠損によって雄型の発現パターンを模倣することにより、ほぼ正常に個体発生を支持しオスゲノム様に機能するメスゲノムとなることが証明されたのである。

二母性胚の解析からみえるもの

筆者らは、これまでに二母性胚構築の際に行なった卵母細胞の核移植技術によって、「個体発生」という物差しでゲノムインプリンティング機構、特に卵子形成過程で付加される母性メチル化インプリントの意義を評価してきた。すなわち、種々の成長ステージの卵母細胞核から核移植技術を用いて受精卵を再構築し、胎仔期の母性メチル化インプリント遺伝子の発現解析、ならびに個体発生支持能について調べてきた^(14, 18)。その結果、直径 55 μm 未満の卵母細胞の核をドナー核とした場合には、父方発現インプリント遺伝子、*Snrpn*, *Peg1/Mest*, *Peg3*, *Impact* の発現が認められ、この時期の卵母細胞では母性メチル化インプリントが完了していないことが判明した⁽¹⁴⁾。さらに、直径 65 μm 以上の卵母細胞では、母性メチル化インプリントの確立に伴い、これらの父方発現インプリント遺伝子の発現レベルが著しく減少した。実際に、直径 65 μm 以上の卵母細胞核から再構築された受精

卵から産仔を得ることも可能である⁽¹⁸⁾。

最近では、父性メチル化インプリントを受ける *Igf2-H19* 領域および *Dlk1-Dio3* 領域のインプリント遺伝子の機能に新しい評価を提示してきた^(11, 13, 19)。つまり、野生型の ng 卵子を利用して構築した $\text{ng}^{\text{wt}}/\text{fg}$ 二母性胚と DMR 欠損マウスを用いて遺伝子発現の父性化処置を施した二母性胚の表現型を比較したり、 $\text{ng}^{\Delta\text{ch7}}/\text{fg}$ 二母性胚と $\text{ng}^{\Delta\text{ch12}}/\text{fg}$ 二母性胚の表現型を比較することにより、両領域の個体発生における機能を評価できるのではないかと考え、二母性胚の胎仔期の造血系、呼吸器系、ならびに胎盤形成について検討を進めてきたので、以下に、そのいくつか紹介したい。

まず、二母性胚の肝臓の発達と肝臓における赤血球生成について詳細に調べたところ (図 4)⁽¹⁹⁾、肝臓の組織学的な解析では、通常の $\text{ng}^{\text{wt}}/\text{fg}$ 二母性胚でみられる造血前駆細胞の減少や肝細胞核の凝縮などの異常が、 $\text{ng}^{\Delta\text{ch7}}/\text{fg} \cdot \text{ng}^{\Delta\text{ch12}}/\text{fg}$ 二母性胚由来胎仔では大幅に改善していることが明らかとなった (図 4-A)。さらに、赤血球のマーカーである *ter119* と造血幹細胞の未分化マーカーである *c-kit* の抗体を用いて FACS (fluorescence activated cell sorting) 解析を行なった結果、 $\text{ng}^{\text{wt}}/\text{fg}$ 二母性胚では赤血球への分化が著しく抑制されていたのに対して、 $\text{ng}^{\Delta\text{ch7}}/\text{fg}$, $\text{ng}^{\Delta\text{ch12}}/\text{fg}$ の二母性胚由来胎仔ではこれらの分化抑制傾向は大きく改善していることがわかった (図 4-B)。したがって、胎仔の造血系の正常化には両領域の父性メチル化インプリント遺伝子の発現レベル正常化がきわめて重要であることが示唆された。

次に、 $\text{ng}^{\Delta\text{ch7}}/\text{fg}$, $\text{ng}^{\Delta\text{ch12}}/\text{fg}$ 二母性胚由来胎仔の呼吸器系の発達についても調べた⁽¹¹⁾。肺や横隔膜の形態学的な解析により、 $\text{ng}^{\Delta\text{ch12}}/\text{fg}$ 胎仔では肺胞形成が不十分であり、未発達な横隔膜の像が観察された。 $\text{ng}^{\Delta\text{ch7}}/\text{fg}$ 胎仔ではこれらの異常は軽減していたものの、野生型由来のものと比較すると両者とも呼吸器系の発達は未熟であり、この脆弱な呼吸器系が二母性胚由来新生仔の自発性呼吸の妨げになっていると推測された。

さらに、胎生である哺乳類の個体発生にきわめて重要な臓器である胎盤の形成についても、 $\text{ng}^{\Delta\text{ch7}}/\text{fg} \cdot \text{ng}^{\Delta\text{ch12}}/\text{fg}$ 二母性胚の胎盤を比較検証した (図 5)⁽¹³⁾。胎盤重量の関係については、 $\text{ng}^{\Delta\text{ch12}}/\text{fg} < \text{ng}^{\Delta\text{ch7}}/\text{fg} < \text{野生型}$ であり、胎盤重量の増加には *Igf2* の発現レベル正常化が重要であると考えられた。さらに、組織レベルの解析を行なったところ、いずれの胎盤も基本層構造は維持しているものの、物質交換の実際の場合である迷路部とそれを取り囲む基底部の面積値の割合を調べると、 $\text{ng}^{\Delta\text{ch7}}/\text{fg}$ 胎盤では均整が崩れ、異常な割合を示すのに対して

図4 ■ 二母性胚由来胎仔の肝臓組織像および肝臓造血細胞のFACS解析

(A) 野生型, ng^{wt}/fg , $ng^{\Delta ch7}/fg$, $ng^{\Delta ch12}/fg$, $ng^{\Delta Double}/fg$ 各二母性胚由来胎仔 (胎齢 12.5 日) の肝臓組織切片のヘマトキシリン-エオシン染色像 (PH: 肝実質細胞, HP: 造血前駆細胞, IM: 肝内微細血管, M: 巨核芽球). (B) 赤血球の未分化マーカーである c-kit の抗体を用いた FACS 解析により肝内赤血球生成を評価した. ng^{wt}/fg 二母性胚由来胎仔肝臓において造血幹細胞の赤血球への分化が著しく遅滞しているのがわかる.

$ng^{\Delta ch12}/fg$ 胎盤ではそのような異常はまったく観察されなかった ($ng^{\Delta ch7}/fg < ng^{\Delta ch12}/fg \approx$ 野生型). しかし, 巨細胞のサイズについてはまったく逆で, $ng^{\Delta ch7}/fg$ 胎盤では野生型と同様の正常値を示したものの, $ng^{\Delta ch12}/fg$ 胎盤では肥大化した像が観察された ($ng^{\Delta ch12}/fg < ng^{\Delta ch7}/fg \approx$ 野生型). 一方, 胎盤迷路部の血管構造について母性血洞および胎仔血管について血管腔に液体樹脂を流し込むコロジオンキャスト法により鋳型を作製し電子顕微鏡によって観察した結果, $ng^{\Delta ch12}/fg$ 胎盤では血管構造の異常はまったく認められず, $ng^{\Delta ch7}/fg$ 胎盤

では著しく崩壊した管構造が観察された (図 5-A) ($ng^{\Delta ch7}/fg < ng^{\Delta ch12}/fg \approx$ 野生型).

以上をまとめると, 図 5-B のようになる. $ng^{\Delta ch7}/fg$ 胎盤と $ng^{\Delta ch12}/fg$ 胎盤の表現型は相互に対照的な関係にあり, 7 および 12 番染色体上の父性メチル化インプリント遺伝子群の胎盤形成における役割は相補的な関係にある. 現在, この関係を決定的に証明するために, 双方の領域を父性化した $ng^{\Delta Double}/fg$ 胎盤の表現型についても解析を進めている.

図5 ■ 二母性胚由来胎盤の解析

(A) $ng^{\Delta ch7}/fg$, $ng^{\Delta ch12}/fg$ 二母性胚由来胎盤の組織切片ヘマトキシリン-エオシン染色像。胎盤迷路部と基底部の境界線を黄色の線で示している。右列では、コロジオンキャスト法により作製した母体血洞微細構造の電子顕微鏡像を示している。 $ng^{\Delta ch7}/fg$ 二母性胚由来胎盤において異常な血洞構造が観察された（黄色の矢印）。(B) 胎盤形成における7番および12番染色体上の父性メチル化インプリント遺伝子の役割

おわりに

以上述べてきたように、筆者らは卵母細胞の核移植というテクニックを用いて、メスゲノムのみから構築される二母性胚からでもマウスを高効率に作出させることに成功し、ゲノムインプリンティングが個体発生において果たす役割の重要性をさらに強く認識するに至った。つまり、新生仔卵母細胞のゲノムを用いることによって、母性メチル化インプリント遺伝子を包括的に正常化した場合には、その二母性胚は胎盤を形成し妊娠中期まで発

生可能となる。しかし、その後のステージへの発生には父性メチル化インプリント遺伝子の制御が必須であり、*Igf2-H19* 領域および *Dlk1-Dio3* 領域の遺伝子群の発現レベルを正常化させることにより、妊娠満期まで発生可能となることが判明した。また、これら *Igf2-H19* 領域および *Dlk1-Dio3* 領域のインプリント遺伝子について、胎仔側で造血系や呼吸器系の臓器を解析する限り、両領域の機能的な役割分担は明確にみられなかったが、胎盤では両領域のインプリント遺伝子は明らかに異なる機能を有していることが示された。すなわち、サイズ調節から

組織分化、血管系の構築などの役割分担を通して胎盤形成を厳密に制御していると考えられる。

ゲノムインプリンティングという現象の全貌は、いまだ解明されていない。今後も、卵母細胞の核移植という解析法を柔軟に応用していくことによって、ゲノムインプリンティングが個体発生において果たす役割の理解に、他の解析ではなしえないユニークな視点を提供していただけるものと期待している。

文献

- 1) D. Bourc'h et al. : *Science*, **294**, 2536 (2001).
- 2) K. Hata et al. : *Development*, **129**, 1983 (2002).
- 3) M. Kaneda et al. : *Nature*, **429**, 900 (2004).

- 4) H. Hiura et al. : *Genes Cells*, **11**, 353 (2006).
- 5) D. Lucifero et al. : *Hum. Mol. Genet.*, **13**, 839 (2004).
- 6) J. McGrath et al. : *Cell*, **37**, 179 (1984).
- 7) M. A. Surani et al. : *Nature*, **308**, 548 (1984).
- 8) T. Kono et al. : *Nature Genet.*, **13**, 91 (1996).
- 9) T. Kono et al. : *Nature*, **428**, 860 (2004).
- 10) T. Kono et al. : *Dev. Biol.*, **243**, 294 (2002).
- 11) M. Kawahara et al. : *FEBS Lett.*, **581**, 5178 (2007).
- 12) M. Kawahara et al. : *Nature Biotechnol.*, **25**, 1045 (2007).
- 13) M. Kawahara et al. : *Hum. Mol. Genet.*, **15**, 2869 (2006).
- 14) Y. Obata et al. : *J. Biol. Chem.*, **277**, 5285 (2002).
- 15) P. A. Leighton et al. : *Nature*, **375**, 34 (1995).
- 16) Q. Wu et al. : *Reproduction*, **131**, 481 (2006).
- 17) S. P. Lin et al. : *Nature Genet.*, **35**, 97 (2003).
- 18) S. Bao et al. : *Biol. Reprod.*, **62**, 616 (2000).
- 19) Q. Wu et al. : *J. Reprod. Dev.*, in press (2008).

プロフィール

赤田 倫治 (Rinji Akada) <略歴> 1988年広島大学大学院工学研究科工業化学専攻博士課程後期修了(工博)後、同大学遺伝子実験施設助手、山口大学工学部応用化学工学科助教授を経て、現在、同大学医学系研究科教授<研究テーマと抱負>酵母の遺伝子工学。酵母のすべてを知り、駆使し、役に立て「酵母に求めれば何でも手に入る」ようにする<趣味>バレーボール、別荘探索

和泉 好計 (Yoshikazu Izumi) <略歴> 1967年京都大学農学部農芸化学科卒業/1969年同大学大学院農学研究科修士課程修了/同年同大学農学部農芸化学科助手/1982年同助教授/1989年鳥取大学工学部生物応用工学科教授、現在、同大学大学院工学研究科化学・生物応用工学専攻教授(改組)。この間、1977~78年米国ウィスコンシン州立大学薬学部研究員/1981年フランス・パリ第6大学生物有機化学研究室研究員、2005~2007年鳥取大学副学長<研究テーマと抱負>微生物の代謝や酵素を利用する有用物質生産および環境保全、海藻類の新規有用酵素探索と医薬・食品分野への利用、鳥取県水産資源の有効活用<趣味>書道鑑賞、鳥取の農水産物を食材とする料理、山陰・京都・信州の渡り鳥旅行(文化と四季の自然や食品を楽しむエコツアー)

井上 謙吾 (Kengo Inoue) <略歴> 2002年東京大学農学部生物生産科学専攻卒業/2004年同大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻修士課程修了/2006年日本学術振興会特別研究員/2008年同海外特別研究員、現在にいたる。2007年農博(東京大学)<研究テーマと抱負>微生物の有用機能の探索・利用開発・メカニズム解明。特に環境問題やエネルギー問題解決に向けた研究<趣味>水泳、自転車(通勤)、旅行

海野けい子 (Keiko Unno) <略歴> 1976年静岡薬科大学薬学部薬学科卒業/同年同大学助手/1987年静岡県立大学薬学部助手/2005年同大学薬学部講師/2007年同准教授、現在にいたる。この間、1996年米国シカゴ大学ハワードヒューズ医学研究所研究員。1994年薬博(静岡県立大学)<研究テーマと抱負>老化およびストレスによる生体機能変化の解析。抗老化および抗ストレス作用物質の探索、作用機序の解明を行ない、高齢社会・ストレス社会に貢献したい<趣味>読書(今のお気に入りには藤沢周平)

奥 直 人 (Naoto Oku) <略歴> 昭和50年東京大学薬学部製薬化学科卒業/55年同大学大学院薬学系研究科薬学専攻博士課程修了(薬博)/58年摂南大学薬学部生化学研究室講師/62年同助教授/平成3年静岡県立大学薬学部放射薬品学教室助教授/10年同教授/13年同大学薬学部医薬生命化学教室(教室名変更)教授、現在にいたる。この間、昭和56年米国ノースウエスタン大学分子細胞生物学部門博士研究員/57年同助手<研究テーマと抱負>腫瘍新生血管を標的としたがん治療法に関する基礎研究、リボソーム工学やプロテオーム解析を駆使した新規DDSの創成、RNAi創薬に向けたsiRNAキャリアの開発、PETを用いたDDS製剤の体内動態解析など<趣味>パソコンゲーム

尾畑やよい (Yayoi Obata) <略歴> 1999年東京農業大学大学院農学研究科博士後期課程修了(畜産博)後、群馬大学遺伝子実験施設助手を経て、東京農業大学応用生物科学部バイオサイエンス学科講師、現在にいたる<研究テーマと抱負>卵子形成とゲノミクインプリンティング<趣味>フラワーアレンジメント

川原 学 (Manabu Kawahara) <略歴> 2004年東北大学大学院農学研究科博

士課程後期3年修了(農博)後、生物系特定産業技術研究推進機構(BRAIN)特別研究員を経て、東京農業大学応用生物科学部バイオサイエンス学科動物発生工学研究室博士研究員、現在にいたる<研究テーマと抱負>インプリント遺伝子発現調節機構の解明<趣味>読書

久保 健雄 (Takeo Kubo) <略歴> 1983年東京大学薬学部薬学科卒業/1985年同大学大学院薬学系研究科修士課程修了/1987年同大学薬学部助手/1992年同講師/1995年同大学大学院薬学系研究科助教授/2001年同大学院理学系研究科教授、現在にいたる<研究テーマと抱負>社会性昆虫(ミツバチ)の社会性の分子の基盤の解析、脊椎動物(カエル)の器官再生の分子機構の解析

栗田 大輔 (Daisuke Kurita) <略歴> 2004年弘前大学農学生命科学部応用生命工学科卒業/2006年同大学大学院農学生命科学研究科修士課程修了/2006年岩手大学大学院連合農学研究科博士課程入学、現在にいたる<研究テーマと抱負>トランス・トランスレクションの分子メカニズムの解明。なんでもやります! どこでも行きます!<趣味>珠算7段、暗算9段、バンジージャンプ、朝まで生テレビ、論文の丸暗記

河野 友宏 (Tomohiro Kono) <略歴> 1982年東京農業大学大学院農学研究科博士後期課程修了(農博)後、同大学総合研究所助手、同講師、同大学農学部助教授、同教授を経て、同大学応用生物科学部教授、現在にいたる。この間、英国MRC実験発生学・奇形学研究所客員研究員<研究テーマと抱負>生殖細胞機能とゲノムインプリンティング、体細胞クローンにおけるエピジェネティック制御<趣味>溪流釣り