

秋田県立大学「人類の持続的発展に資する科学・技術」研究

「苗」研究のエントリーシート

研究テーマ	哺乳動物の発生学を活用して優良家畜を増産する		
研究代表者	小林 正之	役職	教授
フリガナ	コバヤシ マサユキ	学位	医学博士
学科等	応用生物科学科	Eメール	<a href="mailto:makoba@akita-pu.ac.jp">makoba@akita-pu.ac.jp</a>
主な共同研究者 (学内)	伊藤俊彦（応用生物科学科）、岩下淳（応用生物科学科）、春日和（応用生物科学科）、穂坂正博（応用生物科学科）、村田純（応用生物科学科）、小嶋郁夫（応用生物科学科）、横尾正樹（アグリビジネス学科）、小川敦史（生物生産科学科）、田母神繁（生物生産科学科）		
主な共同研究者 (学外)	福田智一（東北大学）、高橋昌志（北海道大学）、榊秀次郎（秋田工業高等専門学校）、今井敬（酪農学園大学）、高橋利清（秋田県畜産試験場）		
研究の内容			
<p>マウス胚では、「最初の細胞分化」は受精 3 日後の桑実胚で開始し、4 日後の胚盤胞では内部細胞塊（胎仔前駆細胞）と栄養外胚葉（胎盤前駆細胞）が確立する。5 日後には、内部細胞塊から原始内胚葉（卵黄囊前駆細胞）が分化する。胚の正常な着床と妊娠維持には、胎仔と胚体外組織（胎盤と卵黄囊）の形成を担う転写因子が重要である。それぞれの胚葉の形成は複雑な過程を経ることは判っているが、それぞれの素過程を担う転写因子や、転写因子の活性を調節する補助因子の多くは不明である。本研究代表者は、「最初の細胞分化」が開始する桑実胚そのものから新規転写因子を同定することを考案した。その結果、マウス第 7 染色体に座乗する単一の遺伝子座より、スプライシングバリエントまたはトランスクリプトバリエントとして転写され、構造上深い関連性を有する新規転写因子 EGAM1 ホメオタンパク質群（3 種）を発見した (Saito, Kobayashi et al. Biol Reprod 2010)。</p> <p>本研究（哺乳動物の発生学）では、EGAM1 ホメオタンパク質群についてまだ解明されていない基礎研究を完成し、子宮への胚着床の安定化、その後の流産防止や不妊治療へと展開するための基盤をかためる。特に、胚発生における当該タンパク質群の本質的な役割と、転写調節を受ける標的遺伝子の全体像を解明する。本研究により、胎仔と胚体外組織の形成や細胞機能を制御する、新たな分子基盤の存在を示す重要な知見が得られる。本研究は平成 24 年度の科研費基盤 (C) に採択された。今後 3 年間で次の項目について重点的に研究を進める予定である。</p> <p>① 胚発生時の細胞運命の決定における、EGAM1 ホメオタンパク質群の本質的な役割を解明すること、② 当該タンパク質群により直接的に転写調節される標的遺伝子を網羅的に同定すること、③ 当該タンパク質群の代表的な標的遺伝子をモデルとして転写調節メカニズムを解明すること、である。</p> <p>また同時に、哺乳動物の発生学の応用（優良家畜の増産）として、マウス（哺乳類のモデル動物）、ウシ（畜産領域）、ブタ（畜産領域）、ヒト（産婦人科領域）に例示される哺乳動物の繁殖において、確実に妊娠をもたらす技術の開発を目指している。本研究代表者は、受精卵に対して直接的に働きかけることにより、受精卵の妊娠力を高め、哺乳動物の妊娠を確実にする作用を持つ新規遺伝子組換えホルモン（マウス (Hosoi, Kobayashi et</p>			

al. J Reprod Dev 2011)、ウシ(Sugawara, Kobayashi et al. Anim Sci J 2013)、ブタ(Sugawara, Kobayashi et al. Biosci Biotechnol Biochem 2013)の細胞増殖因子)を世界に先駆けて開発することに成功した。しかも、この新規遺伝子組換えホルモンはヒト・マウス・ウシ・ブタに対してそれぞれに最適化している。ウシとブタ新規遺伝子組換えホルモンは秋田県畜産試験場と共同で開発し、基礎研究成果の一部は既に共同で原著論文として発表した(Sato, Kobayashi et al. Anim Sci J 2012; Sugawara, Kobayashi et al. Biosci Biotechnol Biochem 2013)。黒毛和牛や日本短角牛の増産を阻む諸課題を解決するために、応用研究をすすめている。

#### 研究の独自性・アピール点

- ・研究の進展により判明した最も重要なことは、EGAM1 ホメオタンパク質群は哺乳動物の発生過程や妊娠維持において重要な機能を果たしている点であり、今後とも学術的・産業的な価値が増大すると考えられる。
- ・新規遺伝子組換えホルモンは生体内では微量にしか存在しないために、従来、産業利用が出来なかった。本研究代表者によるこれまでの基礎研究により、世界に先駆けてヒト、マウス、ウシ、ブタの新規遺伝子組換えホルモンを大量生産する技術を開発することに成功した。秋田県畜産試験場との共同研究により、ウシ胚の体外発育促進効果を既に認めていることは重要である。また、研究成果の一部はすでに特許出願を終えている。

#### 期待される成果・波及効果

- ・EGAM1ホメオタンパク質群についてまだ解明されていない基礎研究を完成し、子宮への胚着床の安定化、その後の流産防止や不妊治療へと展開する。
- ・秋田県を含む各県で行われている黒毛和牛受精卵移植事業に関連して、これまで廃棄処分されてきた低品質受精卵を高品質化する技術が必要である。新規遺伝子組換えホルモンは受精卵の発育を統計的に有意に改善することが示されているので、この課題の解決に応用する。

#### 関連する主な業績

[1] Iha M., Watanabe M., Kihara Y., Sugawara S., Saito K., Soma M., Sato Sho, Mori Y., Kasuga K., Kojima I., Sasamura R., Murata J. and Kobayashi M. [CA] (2012): Effect of ectopic expression of homeoprotein EGAM1C on the cell morphology, growth, and differentiation in a mouse embryonic stem cell line, MG1.19 cells. *Reproduction*, 143: 477-489.

[2] Sato S., Takahashi T., Nishinomiya H., Katoh M., Itoh R., Yokoo Masaki, Yokoo Mari, Iha M., Mori Y., Kasuga K., Kojima I. and Kobayashi M. [CA] (2012): Common nucleotide sequence of structural gene encoding fibroblast growth factor 4 in eight cattle derived from three breeds. *Animal Science Journal*, 83: 260-262.

3) [3] Hosoi Y., Ando Y., Arakawa M., Kasuga K., Kojima I. and Kobayashi M. [CA] (2011): Production of mouse fibroblast growth factor 4 in *E. coli* and its application for isolation and maintenance of mouse trophoblast stem cells *in vitro*. *Journal of Reproduction and Development*, 57: 650-654.

[4] Saito K., Ogawa A., Toyofuku K., Hosoi Y., Soma M., Iha M., Kasuga K., Kojima I., and Kobayashi M. [CA] (2011): Relationships between homeoprotein EGAM1C and the expression of the placental prolactin gene family in mouse placenta and trophoblast stem cells. *Reproduction*, 141: 259-268.

[5] Saito K., Abe H., Nakazawa M., Irokawa E., Watanabe M., Hosoi Y., Soma M., Kasuga K., Kojima I. and Kobayashi M. [CA] (2010): Cloning of complementary DNAs encoding structurally related homeoproteins from preimplantation mouse embryos: their involvement in the differentiation of embryonic stem cells. *Biology of Reproduction*, 82: 687-697.

[6] 出願中特許 (2012年1件)

その他は <http://www.akita-pu.ac.jp/bioresource/dbt/biochem/makoba/index.html>

#### キーワード

動物発生学、秋田県立大学オリジナル遺伝子群、遺伝子組換え技術、妊娠の成立促進、妊娠の維持・安定化、細胞培養、家畜の増産

