

雄性配偶子の「なりたち」と「はたらき」 の分子基盤

(課題番号 15208033)

平成15年度 ～ 平成17年度
科学研究費補助金(基盤研究(A))
研究成果報告書

平成18年5月

研究代表者 馬 場 忠

(筑波大学大学院生命環境科学研究科教授)

研究 成 果 報 告 書

雄性配偶子の「なりたち」と「はたらき」の分子基盤

1 5 2 0 8 0 3 3

平成 1 5 年度～平成 1 7 年度科学研究費補助金

(基盤研究 (A)) 研究成果報告書

平成 1 8 年 5 月

研究代表者 馬 場 忠

筑波大学大学院生命環境科学研究科教授

寄贈
馬場
忠
氏

< はしがき >

本報告書は、平成15年度から平成17年度に交付を受けた
日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究（A）（15208033）の
研究成果を取りまとめたものである。

研 究 組 織

研究代表者：馬場 忠（筑波大学大学院生命環境科学研究科・教授）
分担者：柳澤 純（筑波大学大学院生命環境科学研究科・教授）
柏原 真一（筑波大学大学院生命環境科学研究科・助教授）
山縣 一夫（筑波大学大学院生命環境科学研究科・講師）
中西 友子（筑波大学大学院生命環境科学研究科・助手）
高橋 智（筑波大学大学院人間総合科学研究科・教授）

交付内定額（配分額）

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
平成15年度	14,000,000	4,200,000	18,200,000
平成16年度	11,900,000	3,570,000	15,470,000
平成17年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
総 計	33,600,000	10,080,000	43,680,000

研 究 発 表

(1) 学会誌等

Kim, E., Nishimura, H., and Baba, T.

Differential localization of ADAM1a and ADAM1b in the endoplasmic reticulum of testicular germ cells and on the surface of epididymal sperm. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 304: 313-319, 2003.

Sugiura, S., Kashiwabara, S., Iwase, S., and Baba, T.

Expression of a testis-specific form of TBP-related factor 2 (TRF2) mRNA during mouse spermatogenesis. *J. Reprod. Dev.*, 49: 107-111, 2003.

Doi, H., Baba, T., Tohyama, C., and Nohara, K.

Functional activation of arylhydrocarbon receptor (AhR) in primary T cells by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Chemosphere*, 52: 655-662, 2003.

Fukuzawa, N. H., Ohsako, S., Nagano, R., Sakaue, M., Baba, T., Aoki, Y., and Tohyama, C.

Effects of 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl, a coplanar polychlorinated biphenyl congener, on cultured neonatal mouse testis. *Toxicol. In Vitro*, 17: 259-269, 2003.

Onuki, R., Kawasaki, H., Baba, T., and Taira, K.

Analysis of a mitochondrial apoptotic pathway using Bid-targeted ribozymes in human MCF7 cells in the absence of a caspase-3-dependent pathway. *Antisense Nucl. Acid Drug Dev.*, 13: 75-82, 2003.

Fujita, T., Kobayashi, Y., Wada, O., Tateishi, Y., Kitada, L., Yamamoto, Y., Takashima, H., Murayama, A., Yano, T., Baba, T., Kato, S., Kawabe, Y., and Yanagisawa, J.

Full activation of estrogen receptor α activation function-1 induces proliferation of breast cancer cells. *J. Biol. Chem.*, 278: 26704-26714, 2003.

Nishimura, H., Kim, E., Nakanishi, T., Okabe, M., and Baba, T.

Possible function of the ADAM1a/ADAM2 fertilin complex in the appearance of ADAM3 on the sperm surface. *J. Biol. Chem.*, 279: 34957-34962, 2004.

Zhuang, T., Kashiwabara, S., Noguchi, J., and Baba, T.

Transgenic expression of testis-specific poly(A) polymerase TPAP in wild-type and TPAP-deficient mice. *J. Reprod. Dev.*, 50: 207-213, 2004.

Onuki, R., Bando, Y., Suyama, E., Katayama, T., Kawasaki, H., Baba, T., Tohyama, M., and Taira, K.

- An RNA-dependent protein kinase is involved in tunicamycin-induced apoptosis and Alzheimer's disease. *EMBO J.*, 23: 959-968, 2004.
- Fukuzawa, N. H., Ohsako, S., Wu, Q., Sakaue, M., Fujii-Kuriyama, Y., Baba, T., and Tohyama, C.
Testicular cytochrome P450sec and LHR as possible targets of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in the mouse. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 221: 87-96, 2004.
- Nakanishi, T., Isotani, A., Yamaguchi, R., Ikawa, M., Baba, T., Suarez, S. S., and Okabe, M.
Selective passage through the uterotubal junction of sperm from a mixed population produced by chimeras of calmegin-knockout and wild-type male mice. *Biol. Reprod.*, 71: 959-965, 2004.
- Kim, E., Nishimura, H., Iwase, S., Yamagata, K., Kashiwabara, S., and Baba, T.
Synthesis, processing, and subcellular localization of mouse ADAM3 during spermatogenesis and epididymal sperm transport. *J. Reprod. Dev.*, 50: 571-578, 2004.
- Miki, H., Inoue, K., Ogonuki, N., Mochida, K., Nagashima, H., Baba, T., and Ogura, A.
Cytoplasmic asters are required for progression past the first cell cycle in cloned mouse embryos. *Biol. Reprod.*, 71: 2022-2028, 2004.
- Iwase, S., Januma, A., Miyamoto, K., Shono, N., Honda, A., Yanagisawa, J., and Baba, T.
Characterization of BHC80 in BRAF-HDAC complex involved in neuron-specific gene repression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 322: 601-608, 2004.
- Tateishi, Y., Kawabe, Y., Chiba, T., Murata, S., Ichikawa, K., Murayama, A., Tanaka, K., Baba, T., Kato, S., and Yanagisawa, J.
Ligand-dependent switching of ubiquitin-proteasome pathways for estrogen receptor. *EMBO J.*, 23: 4813-4823, 2004.
- Kim, E., Baba, D., Kimura, M., Yamashita, M., Kashiwabara, S., and Baba, T.
Identification of a hyaluronidase, Hyal5, involved in penetration of mouse sperm through cumulus mass. *Proc. Acad. Natl. Sci. USA*, 102: 18028-18033, 2005.
- Tanaka, H., and Baba, T.
Gene expression in spermiogenesis. *Cell. Mol. Life Sci.*, 62: 344-354, 2005.
- Hara, M., Kikuchi, T., Ono, F., Takano, J., Ageyama, N., Fujimoto, K., Terao, K., Baba, T., and Mukai, R.

- Survey of captive cynomolgus macaque colonies for SRV/D infection by using polymerase chain reaction assays. *Comp. Med.*, 55: 145-149, 2005.
- Hara, M., Sata, T., Kikuchi, T., Nakajima, N., Uda, A., Fujimoto, K., Baba, T., and Mukai, R.
Isolation and characterization of a new simian retrovirus type D subtype from monkeys at the Tsukuba Primate Center, Japan. *Microbes Infect.*, 7: 126-131, 2005.
- Miki, H., Inoue, K., Kohda, T., Honda, A., Ogonuki, N., Yuzuriha, M., Mise, N., Matsui, Y., Baba, T., Abe, K., Ishino, F., and Ogura, A.
Birth of mice produced by germ cell nuclear transfer. *Genesis*, 41: 81-86, 2005.
- Dube, C., Leclerc, P., Baba, T., Reyes-Moreno, C., and Bailey, J. L.
The proacrosin-binding protein, sp32, is tyrosine phosphorylated during capacitation of pig sperm. *J. Androl.*, 26: 519-528, 2005.
- Shi, Y. -J., Matson, C., Lan, F., Iwase, S., Baba, T., and Shi, Y.
Regulation of LSD1 histone demethylase activity by its associated factors. *Mol. Cell*, 19: 857-864, 2005.
- Nakanishi, T., Kubota, H., Ishibashi, N., Kumagai, S., Watanabe, H., Yamashita, M., Kashiwabara, S., Miyado, K., and Baba, T.
Possible role of mouse poly(A) polymerase mGLD-2 during oocyte maturation. *Dev. Biol.*, 289: 115-126, 2006.
- Kim, E., Yamashita, M., Nakanishi, T., Park, K. -E., Kimura, M., Kashiwabara, S., and Baba, T.
Mouse sperm lacking ADAM1b/ADAM2 fertilin can fuse with the egg plasma membrane and effect fertilization. *J. Biol. Chem.*, 281: 5634-5639, 2006.
- Murayama, A., Sakura, K., Nakama, M., Yasuzawa-Tanaka, K., Fujita, E., Tateishi, Y., Wang, Y., Ushijima, T., Baba, T., Shibuya, K., Shibuya, A., Kawabe, Y., and Yanagisawa, J.
A specific CpG site demethylation in the human interleukin 2 gene promoter is an epigenetic memory. *EMBO J.*, 25: 1081-1092, 2006.
- Miki, H., Ogonuki, N., Inoue, K., Baba, T., and Ogura, A.
Improvement of cumulus-free oocyte maturation in vitro and its application to microinsemination with primary spermatocytes in mice. *J. Reprod. Dev.*, 52: 239-248, 2006.
- Iwase, S., Shono, N., Honda, A., Nakanishi, T., Kashiwabara, S., Takahashi, S., and Baba, T.

A component of BRAF-HDAC complex, BHC80, is required for neonatal survival in mice. *FEBS Lett.*, 580: 3129-3135, 2006.

Ito, M., Miyagishi, M., Murata, C., Kawasaki, H., Baba, T., Tachi, C., and Taira, K.

Down-regulation of endogenous *Wt1* expression by *Sry* transgene in murine embryonic mesonephros-derived cell line, M15. *J. Reprod. Dev.*, 2006, in press.

(2) 口頭発表

西村 仁, 金 益均, 中西友子, 柏原真一, 伊川正人, 岡部 勝, 馬場 忠
ノックアウトマウスを用いた精巣特異的 ADAM1a の機能解析
日本生化学会, 平成 15 年 10 月, 横浜

Nishimura, H., Kim, E., Nakanishi, T., Kashiwabara, S., Ikawa, M., Okabe, M., and Baba T.
Functional roles of testis/sperm-specific ADAMs in spermatogenesis and
fertilization.
日本生化学会, 平成 15 年 10 月, 横浜

中西友子, 磯谷綾子, 伊川正人, 馬場 忠, SUAREZ, S. Susan, 岡部 勝
キメラマウス由来の精子を用いた子宮から卵管への精子移行メカニズムの研究
関西生殖免疫研究会, 平成 15 年 10 月, 兵庫

中西友子, 磯 綾子, 伊川正人, 馬場 忠, Suarez, S. Susan, 岡部 勝
キメラマウスを用いた精子の子宮・卵管移行メカニズムの解析
日本疾患モデル学会, 平成 15 年 11 月, 大阪

柏原真一, 馬場 忠
精巣特異的細胞質ポリ(A)ポリメラーゼ TPAP による精子形態形成制御
日本疾患モデル動物学会, 平成 15 年 11 月, 大阪

Nishimura, H., Kim, E., Nakanishi, T., and Baba T.
Implication of fertilin complex between ADAM1a and ADAM2 in the transport of
ADAM3 onto sperm surface
第 3 回国際蛋白分解会議, 平成 15 年 11 月, 名古屋

高島久滋, 村山明子, 仲間美奈, 牛島俊和, 馬場 忠, 柳澤 純
DNA メチル化パターンと遺伝子発現制御機構の解析
日本分子生物学会, 平成 15 年 12 月, 神戸

金 益均, 西村 仁, ポール・プリマコフ, ダイアナ・マイルズ, 馬場 忠
精巣・精子特異的な ADAM ファミリーの分子間相互作用の解析
日本分子生物学会, 平成 15 年 12 月, 神戸

山崎美歩, 金 益均, 本多 新, 馬場 忠

マウス精子に含まれるヒアルロン酸分解活性を有するタンパク質の同定

日本分子生物学会, 平成 15 年 12 月, 神戸

久保田はるか, 中西友子, 田中 勝, 柏原真一, 馬場 忠

マウス新規 cytoplasmic poly (A) polymerase の発現および機能解析

日本分子生物学会, 平成 15 年 12 月, 神戸

山下美鈴, 山縣一夫, 中西友子, 馬場 忠

マウス受精時における雌雄前核形成の可視化

日本分子生物学会, 平成 15 年 12 月, 神戸

石橋 尚子, 中西 友子, 久保田はるか, 馬場 忠

mRNA 注入によるマウス卵子活性化法の確立とその応用

日本分子生物学会, 平成 15 年 12 月, 神戸

来田里奈, 川辺洋一, 立石幸代, 高島久滋, 馬場 忠, 加藤茂明, 柳澤 純

エストロゲンレセプター (ER α) と結合する新規ユビキチンリガーゼ NRDF
による ER α の分解機構の解析

日本分子生物学会, 平成 15 年 12 月, 神戸

立石幸代, 川辺洋一, 来田里奈, 小林陽子, 馬場 忠, 加藤茂明, 柳澤 純

エストロゲンレセプター α (ER α) には 2 種類の分解経路が存在する

日本分子生物学会, 平成 15 年 12 月, 神戸

庄 天罡, 柏原真一, 野口純子, 馬場 忠

精巣特異的細胞質ポリ (A) ポリメラーゼ TPAP トランスジェニックマウスの
解析

日本分子生物学会, 平成 15 年 12 月, 神戸

藤田卓也, 柏原真一, 科内尊則, 馬場 忠

精巣特異的細胞質ポリ (A) ポリメラーゼ TPAP による mRNA ポリ (A) 鎖
伸長制御機構

日本分子生物学会, 平成 15 年 12 月, 神戸

村山祐士, 柏原真一, 中西友子, 石橋尚子, 馬場 忠

マウス精巣細胞質における RNA-DNA ハイブリッドの解析

日本分子生物学会, 平成 15 年 12 月, 神戸

岩瀬茂樹, 蛇沼礼, 宮本潔子, 馬場 忠

PFTF1 は CoREST を含むコリプレッサー複合体の足場タンパク質である。

日本分子生物学会, 平成 15 年 12 月, 神戸

庄野直美, 岩瀬茂樹, 柳澤 純, 馬場 忠

神経細胞における新規 PHD フィンガータンパク質 PFTF1 の機能解析

日本分子生物学会, 平成 15 年 12 月, 神戸

立石幸代, 川辺洋一, 千葉智樹, 小林陽子, 市川 謙, 田中啓二, 馬場 忠, 柳澤 純

CHIP による分解を介したエストロゲンレセプターの品質管理機構

日本分子生物学会, 平成 16 年 12 月, 神戸

金 益均, 西村 仁, 中西友子, 柏原真一, 馬場 忠

精子形成と受精でのマウスフゼテリンの機能解析

日本分子生物学会, 平成 16 年 12 月, 神戸

岩瀬茂樹, 庄野直美, 馬場 忠

BRAF-HDAC コリプレッサー複合体の足場タンパク質 BHC80 は中枢神経系の
正常な発達に必須である

日本分子生物学会, 平成 16 年 12 月, 神戸

科内尊則, 柏原真一, 馬場 忠

精巣特異的細胞質ポリ A ポリメラーゼ TPAP による mRNA ポリ A 鎖伸長機構

日本分子生物学会, 平成 16 年 12 月, 神戸

Nakanishi, T., Kubota, H., Ishibashi, N., Kumagai, S., Watanabe, H., Yamashita, M.,

Kashiwabara, S., Miyado, K., and Baba, T.

Possible role of a poly(A) polymerase, mouse GLD-2, in oocyte maturation.

The Society for the Study of Reproduction, 38th Annual Meeting, 平成17年7月,

Quebec, Canada

Kim, E., Yamashita, M., Nishimura, H., Nakanishi, T., Kashiwabara, S., and Baba, T.

Role of mouse ADAM1a/ADAM2 Fertilin in fertilization

Gordon Research Conference, 平成 17 年 7 月, Plymouth, USA

Yamashita, M., Honda, A., Ogura, A., and Baba, T.

Roles of testicular serine protease TESP5 in sperm maturation and fertilization

Gordon Research Conference, 平成 17 年 7 月, New Hampshire, USA

Kim, E., Baba, D., Kimura, M., Yamashita, M., Kashiwabara, S., and Baba, T.

Identification of a novel hyaluronidase, Hyal5, involved in penetration of mouse sperm through cumulus mass

The Korean Society of Fertility and Sterility, 平成 17 年 11 月, Seoul, Korea

宮本顕友, 本多伸一郎, 柏原真一, 田原聡子, 渋谷和子, 野口純子, 馬場 忠, 渋谷 彰

FC α / μ 受容体遺伝子欠損マウスにおける雄生殖器官の異常

日本分子生物学会, 平成 17 年 12 月, 福岡

馬場 忠

どの ADAM メンバーがどのように受精に必要なのか?

日本分子生物学会, 平成 17 年 12 月, 福岡

小嶋祐紀, 岩瀬茂樹, 渋谷恭平, 馬場 忠,

BHC80 を含む新規タンパク質複合体の機能解析

日本分子生物学会, 平成 17 年 12 月, 福岡

山下美鈴, 本多 新, 小倉淳郎, 馬場 忠

受精における精子セリンプロテアーゼ TESP5 の役割

日本分子生物学会, 平成 17 年 12 月, 福岡

小川雅代, 金 益均, 山下美鈴, 馬場 忠

精子の接着・結合で機能する子宮・卵管タンパク質 SDK2s の同定

日本分子生物学会, 平成 17 年 12 月, 福岡

豊島博子, 柏原真一, 中西友子, 馬場 忠

哺乳動物 RNaseH2 の解析

日本分子生物学会, 平成 17 年 12 月, 福岡

金 益均, 馬場大地, 木村正紀, 柏原真一, 馬場 忠

新規精子ヒアルロニダーゼ Hyal5 の機能解析

日本分子生物学会, 平成 17 年 12 月, 福岡

丸山靖子, 山縣一夫, 山崎大賀, 馬場 忠

マウス前核期受精卵における新生 RNA 局在性解析

日本分子生物学会, 平成 17 年 12 月, 福岡

小口 憩, 山崎大賀, 原 裕貴, 山縣一夫, 馬場 忠

マウス精子核タンパク質のプロファイリング: 卵子活性化と雄性全核形成に
おける役割

日本分子生物学会, 平成 17 年 12 月, 福岡

原 裕貴, 山縣一夫, 小口 憩, 馬場 忠

精巣特異的マウスアクチン関連タンパク質 mArpM1 の解析

日本分子生物学会, 平成 17 年 12 月, 福岡

木村正紀, 柏原真一, 豊島博子, 馬場 忠

哺乳動物精巣特異的な細胞質型ポリ A 鎖結合タンパク質 PABPC2 の解析

日本分子生物学会, 平成 17 年 12 月, 福岡