

## 研究題目 R350W 多型を利用した NR5A1 活性化因子の同定

### 研究組織

研究代表者：鹿島田健一（東京科学大学 成育医療研究センター）

共同研究者：小迫英尊（徳島大学先端酵素学研究所）

研究分担者：Analia Yogi、高澤 啓、桐野 玄（東京科学大学発生発達病態学）

### 【1】研究の概要

#### [1-1]本研究の目的・概要

NR5A1 は核内受容体で性腺の発生、および精巣分化に必須の転写因子である。ヒト 46, XY DSD で同定された R350W 多型は、3D 予測モデルなどの解析で、未知の蛋白との相互作用をもつ可能性が示唆された (Gau et al., Front Endo 2022)。本研究では、Biotin Proximity Labeling 法を用い、野生型と R350W でラベルされる Proteome 解析の結果を比較し、R350 に特異的に作用し、NR5A1 の活性を促進する共役因子を同定することを目的とする。本研究により、新たな性分化の機構、および性分化疾患の分子病態解明の一端を担うことが期待される。

#### [1-2]研究の方法・経過

- 1: AirI-NR5A1 を発現するベクターを作成し、ヒト由来の細胞に導入、Biotin を添加した後、細胞溶液を抽出する。
- 2: Proteome 解析を行い、R350 に特異的に結合する可能性がある候補蛋白を同定する。
- 3: 候補蛋白の機能を in vitro

siRNA で候補蛋白 KO した細胞を用いて、NR5A1 の野生型の機能低下の有無をレポーターアッセイで確認する。

In vivo での候補蛋白の発現を特に胎生期性腺で確認する（データベースを用いる）。

候補蛋白を性腺特異的にノックアウトしたマウスを作成、性腺発生の表現型を解析する。

### 【2】研究成果

#### [2-1]本共同研究で明らかになった研究成果

NR5A1 の R350 を介して結合する蛋白候補を 5 つ

同定した。このうち性腺での機能などを鑑み、3 つの蛋白を有力候補とし、現在機能解析中である。

#### [2-2]本共同研究による波及効果及び今後の発展性

本研究により新たな NR5A1 の共役因子の発見は性分化疾患や副腎疾患の新規疾患の発見や病態解明に繋がる可能性がある。

### 【3】主な発表論文等

#### [3-1]論文発表

なし

#### [3-2]学会発表

なし

#### [3-3]成果資料等

### 【4】今後の課題等

今後の課題、その他等

機能解析としてレポーターアッセイを検討しているが、最終的には遺伝子改変マウスなどを作成したい。