

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：短周期遺伝子発現リズムの動作原理

2. 研究代表者：影山 龍一郎（京都大学ウイルス研究所 所長）

3. 研究概要

細胞の増殖や分化過程では、多くの遺伝子が正しいタイミングで機能しますが、その時間を計る生物時計の実体はよくわかっていません。転写因子 **Hes1** や **Hes7** が短周期の生物時計として働くこと、短周期発現リズムを刻む遺伝子が他にも多く存在することが明らかになりつつありますが、その全体像は不明です。本研究では、数理モデルの構築と検証を行い、短周期リズムを刻む遺伝子動態の分子基盤とリズム形成の意義を明らかにします。

4. 中間報告結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

(1) 研究の進捗状況

分節時計の研究からスタートして、神経幹細胞のオシレーションや胚性幹細胞のオシレーションなど次々と新たな生物現象を見出し、生物学に新しい研究パラダイムを確立しつつあり、顕著な研究成果を挙げている。繊維芽細胞および神経幹細胞における **Hes1** の発現振動ネットワークの発見は、当初予想されなかった大きな成果である。さらに、**Hes1, Ngn** の発現特性として **salt and pepper** 状の機構が観察されているが、これは、従来の研究では決定された結果として理解されてきたが、影山らにより動的に変化する一断面を観察しているにすぎないことが明らかになった。短周期遺伝子発現変動の追跡には、単一細胞レベルでの遺伝子発現変動のリアルタイム観察が必須であるが、本グループは世界的にトップレベルの技術を持っているといえる。

このように、シミュレーションの解析を見事に組み込んだシステム研究により、短周期リズムのメカニズムの解析に成功し、国際的な成果を挙げるに至っており、さらに今後の発展が期待できる。

(2) 研究実施体制

数理モデル構築グループとの連携の良さ、および成果からみて研究実施体制は有効かつ適正に機能していると言える。また、優れた研究成果は高いリーダーシップに基づくものと考えられる。

研究費の執行状況については、よくバランスがとられており、問題はない。機器なども有効に使われていると判断される。

4-2. 今後の研究に向けて

国際的に評価が高い論文が多いことから、伺えるが、極めて独創的な概念に到達しており、医学・生物学に新しい視座を与える大変質の高い重要な研究で成果であり、他の追随を許さないインパクトがある。

計算論に基づいた分子生物学的手法による検証がなされ、分節時計の解析から神経及び胚性幹細胞のオシレーション研究に進展している。現在の研究の方針を進めることでさらなる発展が期待できる。特に、幹細胞の研究において、幹細胞の維持、分化に関しての基本的なメカニズムの解明を期待したい。

4-3. 総合評価

研究代表者らが発見した短周期遺伝子発現リズムの本体を基盤に展開し、実り多い成果を得ている。分節時計の解析による **Hes7** の研究から発展してサーカデアリズムとは異なる生体现象の周期性の分野を切り拓いた先導性、先端性は素晴らしい成果である。また、シングルセルレベルの解析に挑戦して確実な成果を挙げ

た事、および新しいパラダイム構築を予測される成果とその展開は、高い評価に値するものであり、今後の成果が大いに期待される。生体リズムに関して新しい知見を積み重ねて世界を先導しており、その研究成果は、基礎生物学、基礎医学として卓越したものと評価できる。今後は臨床医学方面にもインパクトを与えるものとしても発展することを期待する。