

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：分化細胞に多能性を誘導する転写因子ネットワークの構造解析

2. 研究代表者：丹羽 仁史（(独)理化学研究所発生・再生科学総合研究センター プロジェクトリーダー）

3. 研究概要

なぜ、わずかな数の転写因子を強制的に発現させるだけで体細胞に多能性が賦与されるのかは、大きな謎となっている。本研究は、導入された転写因子が活性化する内在性転写因子遺伝子のネットワークの構造を、多能性幹細胞におけるさまざまな機能解析手法を組み合わせることにより解き明かすことを目指す。

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

多能性誘導や ES 細胞の分化誘導における、転写因子ネットワークの動態と機能解析、ヒト ES 細胞とマウス ES 細胞の違いおよびヒト ES 細胞とマウス EpiSC の類似点に注目した転写因子ネットワークの相違点と類似点の解析、などを中心として、当初計画に則った研究が着実に進められている。マウス ES 細胞の多能性維持に必要な LIF によって刺激される細胞内シグナル伝達機構において、Jak-STAT3-Klf4-Sox2 と PI3K-Akt-Tbx3-Nanog のカスケードの並列入力により、多能性を規定するコア転写因子ネットワークへの入力が起こる事を明らかにした成果は、マウス ES 細胞や iPS 細胞の多能性維持機構の理解に重要な情報を与えたもので高く評価できる。遺伝子トラップベクターの構築とそれを利用した「多能性獲得の指標となる遺伝子の同定」の項目に関しては、当初予定よりも遅れているのがやや気にかかる。より密接な連携が必要となるであろう。高濃度薬剤選択により得られた STAT3 標的遺伝子である Socs3 を欠損した ES 細胞は、これまでの報告とは逆に、LIF 存在下で未分化状態維持能が亢進するという観察をしている。現在、その原因について解析を進めているとのことであり、その結果が待たれる。これまでの研究費の執行について、特に問題は見当たらない。

4-2. 今後の研究に向けて

多能性維持・自己再生や分化誘導などに関与する転写因子以外の因子、例えば、それらの被制御遺伝子群、miRNAs や piRNAs を中心とした ncRNA 群の同定や機能解析については、ゲノムワイドの解析で得られた情報をもとに、絞り込んでいくという作業もまた同等に重要なプロセスである。「minimal network model」あるいは「core network model」に「global network model」を取り入れた統合的な戦略が、今一層必要とされていると思われる。今後、さらなる成果の発表がなされることを望みたい。

4-3. 総合評価

概して、これまでの研究内容、研究材料を最大限に活かし、国際的に見ても業績をあげつつあるということが出来る。追加された研究項目を含めて、研究の方向性は優れている。転写因子からエピゲノム修飾因子に至るまで、大きな成果が期待できる。多能性の本質に迫る研究であり、戦略目標にもよく合致している。