

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名: 細胞リプログラミングと分化における転写調節機構

2. 研究代表者: 西田 栄介(京都大学大学院生命科学研究科 教授)

3. 研究概要

本研究は、Ⅰ. 細胞リプログラミング過程における転写プログラム変換の分子機構の解明、Ⅱ. 細胞分化の諸過程における遺伝子発現変換プログラムの解明、Ⅲ. 転写カスケードを用いて分化細胞から別の分化細胞へ転換させる自動プログラムの樹立とその機構解明、Ⅳ. 転写因子の作用機構およびエピジェネティック制御の調節機構の解明、を目標とし、iPS 細胞から特定の組織、器官を作製する技術の分子的基盤を与えることを目指す。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

リプログラミング過程における転写調節機構に着目し、その初期の遺伝子発現の変化をマイクロアレイ及び *in silico* 転写因子予測法を用いて解析した。さらに、同過程で起こるスプライシングパターンの変化を制御する遺伝子のスクリーニングを行い、リプログラミング効率の上昇に寄与する可能性のある複数の新規転写因子を同定した。

in silico の研究により線維芽細胞から iPS 細胞へのリプログラミング初期過程に必要な遺伝子群及びその上流を制御する新規転写因子を同定した。リプログラミング過程における転写カスケードの上流・下流を緻密に解析し、遺伝子ネットワークの一端を解明したことは、科学的にも重要な発見であり iPS 細胞研究に有意な貢献をしたと評価できる。

リプログラミング初期にエフリン受容体の一過性発現上昇を見出しており、その受容体を介した情報伝達が効率上昇に重要な役割を果たすことを見出した。また、新たな展開として、リプログラミング過程で起こるスプライシングの変化に着目し、多能性幹細胞でスプライシングを制御する RNA 結合蛋白質を複数同定するなど、当領域に複数の新たな知見を提供した。

スクリーニングのシステムは研究代表者らが独自に開発したもので、今回発見されたリプログラミング初期に一過性に上昇する因子は、従来の研究手法では見つからないタイプの因子である。米国の Jaenisch らのスクリーニング法でも得られなかったものであり、その独創性は高く評価できる。

総じて、研究計画通りに着実に進捗しており、研究項目1で新規の転写因子の同定を、研究項目2で分化時の新規制御機構を解析した。リプログラミングの完全な分子機序を解明するという当初目標を期間内に達成するため、同定した分子及び知見を活用し iPS 細胞研究として十分な波及効果のある成果が創出されることを強く期待する。

4-2. 今後の研究に向けて

iPS 細胞を分子レベルで理解することは非常に重要な課題であるにも関わらず、それ自体を目的とする研究は少なく、本研究の今後の発展には大きな期待がかかる。まずは現状の計画を着実に進め、インパクトのある論文発表を目指していただきたい。

リプログラミングを上流で制御する転写因子については、ノックダウンやノックアウト時の効果が小さいようにも思える。山中4因子との組み合わせにより誘導効率に相応の向上が見られればその波及効果は大きい。実際にどの程度の効果があるかを検証していただきたい。

スプライシングパターンの変化については、新たな展開と考えられ非常に興味深い成果が得られつつある。リプログラミングの結果としての現象を見ている可能性も考慮に入れつつ、その分子機構の解明を進めていただきたい。

全ての研究項目が、研究代表者の研究機関において緊密な連携の中で行なわれており、多方面の研究が

順調に進んでいる。リプログラミング過程に上昇する遺伝子については、米国 **Jaenisch** らのグループで精力的に研究が行われており競争も激しいところである。独自のスクリーニング技術を駆使し際立つ成果を出していただきたい。それぞれの分化成熟過程で上昇する転写因子が分かれば、効率良く、他の細胞が混入しないクリーンな状態で分化成熟させる技術に繋がることも期待される。

4-3. 総合的評価

研究チーム独自の方法によりiPS細胞へのリプログラミングの初期過程に作用する2つの転写因子を同定し、それらの指標とリプログラミング効率に相関があることを見出している。さらに、リプログラミング過程における一過性のエフリン受容体や **Sox** ファミリー分子発現上昇、RNA スプライシングパターン変化などを見出しており、当初の目標に向かい着実に進捗している。

緻密な研究が進められ学術的に価値の高い成果が得られており、今後の成果も期待できる。リプログラミングや分化の過程で働く転写カスケードの一端を解明することを期待する。iPS 細胞化における遺伝子リプログラミングの基礎研究に徹したプロジェクトで、この分野への貢献は十分期待できる。

今後、転写カスケードを用いて分化細胞から別の分化細胞へ転換させる自動プログラムの樹立といった大きなブレークスルーを達成し、社会的にインパクトのある成果を出されることが望まれる。