

「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」  
平成 24 年度採択研究代表者

H24 年度 実績報告
----------------

影山 龍一郎

京都大学ウイルス研究所・教授

細胞増殖と分化における遺伝子発現振動の動態解明と制御

## §1. 研究実施体制

### (1)「影山」グループ

- ① 研究代表者: 影山 龍一郎 (京都大学ウイルス研究所、教授)
- ② 研究項目
  - ・遺伝子発現振動の計測、操作と数理モデルの検証

### (2)「郡」グループ

- ① 主たる共同研究者: 郡 宏 (お茶の水女子大学人間文化創成科学研究科、准教授)
- ② 研究項目
  - ・ 遺伝子発現振動の数理モデル化と解析
  - ・ 数理モデルによる予測

## § 2. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(3-1)に対応する)

(影山グループ)

分節過程では Hes7 はネガティブ・フィードバックを介して発現振動することから、以下のような数理モデルを提唱した。

$$dp(t)/dt = am(t - T_p) - bp(t)$$

$$dm(t)/dt = k/[1 + \{p(t - T_m)\}^2/p_0^2] - cm(t)$$

$p(t)$  : 時間  $t$  における Hes7 タンパク質量、 $m(t)$  : 時間  $t$  における Hes7 mRNA 量

この数理モデルから、安定な Hes7 の発現振動には、Hes7 の発現からネガティブ・フィードバックに至るまで十分な時間の遅れが必要であると予測された。以前の解析から、この十分な時間の遅れを生み出すにはイントロンが必要で、3個すべてのイントロンを除去すると約19~20分早いタイミングで Hes7 が発現すようになって振動しなくなることを明らかにした(図1cに相当)。さらに、数理モデルの予測から、5分早いタイミングで Hes7 蛋白が発現すると振動が加速化し、やがて定常発現になると予測された(図1b)。この予測を検証するために Hes7 遺伝子から2個のイントロンを取り除いたところ、約5分早いタイミングで Hes7 蛋白が発現することがわかった。さらに、Hes7 の発現振動および分節時計のリズムが加速化し、前側の体節が平均2個増加し、本来7個の頸椎骨も9個になった(図2)。しかし、下部胸椎以降の椎骨が癒合しており、後期体節形成過程では Hes7 の発現が定常化していると考えられた。以上から、数理モデルの予測の正しさが検証できた。また、これらの結果から、Hes7 が分節時計の周期を決定する中心的な遺伝子であること、さらにイントロンが正しいタイミングの遺伝子発現に必須な役割を担うことが明らかになった[論文1]。今後、他の振動遺伝子についてもイントロンを削減して発現のタイミングを変化させて、振動現象と細胞増殖・分化との関係を探る予定である。

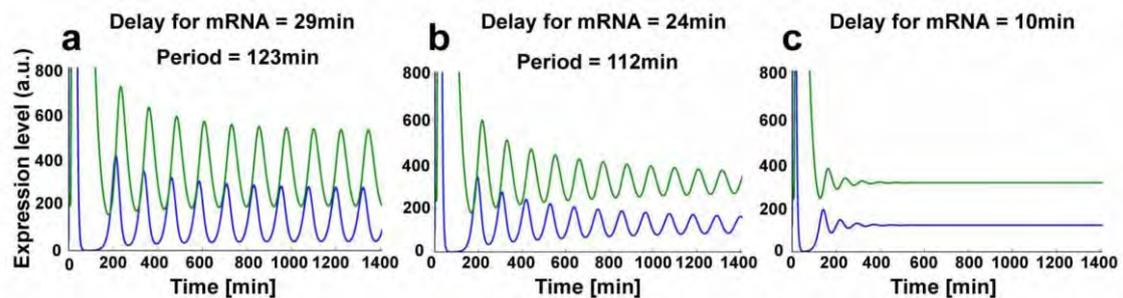


図1 : 数理モデルからの予測 : Hes7 の発現が安定に振動する条件に比して(a)、19分早いタイミングで Hes7 蛋白が発現すると発現は振動しなくなると予測された(c)。一方、5分早いタイミングで Hes7 蛋白が発現すると、振動が加速化し、やがて定常発現になると予測された(b)。

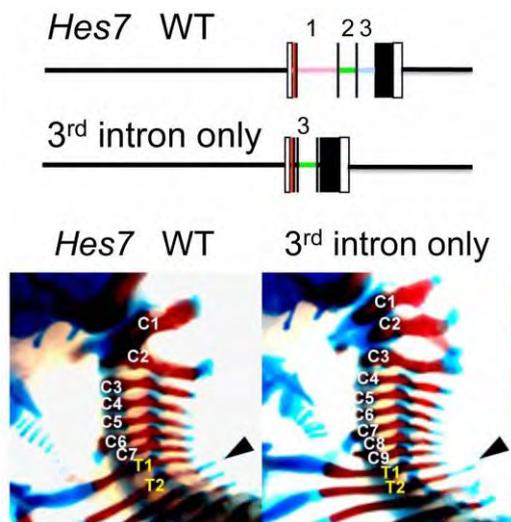


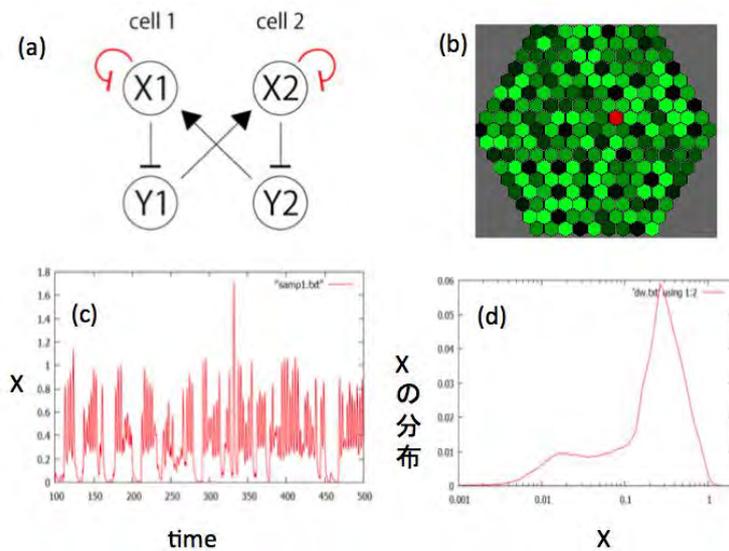
図2 : Hes7 遺伝子のイントロン削減による分節時計の加速化。

(上図) 正常な Hes7 遺伝子とイントロンを2個除去した Hes7 遺伝子の構造。

(下図) 正常マウス (左) および Hes7 遺伝子から2個のイントロンを除去したマウス (右) の椎骨と肋骨。イントロンを2個除去することによって、本来7個の頸椎骨が9個になった。

(郡グループ)

発現振動の数理モデルを構築し、シミュレーションを行った (図3)。この数理モデルは、図3 (a)に示したとおり Hes (X) の時間遅れフィードバック、Hes によるデルタ (Y) の抑制、および、デルタノッチを介した細胞間結合を記述するもので、一細胞が2変数で表される簡潔なモデルである。これを六角格子に配置し、また、細胞の移動を取り込むため、確率的に細胞は位置を交換するとしている (図3 (b))。図3 (b) のカラースケールは X の濃度を表し、赤が注目しているセルである。その時系列は図3 (c)の通りであり、活性状態 (振動) と、停止状態を確率的に遷移する。Hes 濃度のヒストグラムは実験と同様の二峰性の対数正規分布を再現した (図3 (d))。



### §3. 成果発表等

#### (3-1) 原著論文発表

##### ● 論文詳細情報

1. Harima, Y., Takashima, Y., Ueda, Y., Ohtsuka, T., and Kageyama, R., “Accelerating the tempo of the segmentation clock by reducing the number of introns in the *Hes7* gene”, Cell Reports, Vol. 3, No. 1, pp.1-7, 2013 (DOI: 10.1016/j.celrep.2012.11.012)