

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

H26 年度 実績報告書

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

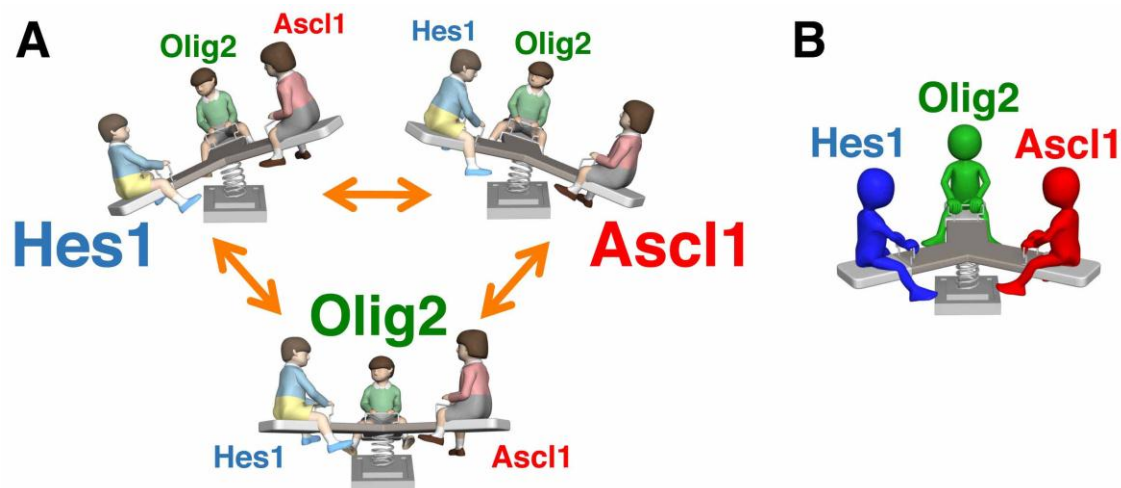
(2)「郡」グループ

- 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作成・解析
 - ・相互作用する細胞集団の分化ダイナミクスの数理モデル作成・解析

§ 2. 研究実施の概要

今までの解析から、神経幹細胞では少なくとも3種類の分化運命決定因子 Hes1、Ascl1、Olig2 の発現が数時間周期で振動すること、一方、分化決定時には選ばれた分化運命決定因子が持続発現し、それ以外の分化運命決定因子の発現が無くなるのが明らかになった。また、ニューロンへの分化運命決定因子 Ascl1 に関して光遺伝学的手法によって発現動態を制御したところ、発現振動によって神経幹細胞の増殖能が活性化されるのに対して、持続発現でニューロンに分化した。これらの結果から、神経幹細胞における多分化能とは、3種類の分化運命決定因子があたかも3人用シーソーで拮抗し合っている状態であることを提唱した(図 A)。3種類の分化運命決定因子が等量ずつ持続発現して拮抗し合っても多分化能が維持される可能性があるが(図 B)、その場合はノイズに対して不安定である。したがって、発現振動がノイズに対してより抵抗性の高いいわゆる「准安定状態」であることを提唱した。

さらに、発現振動の意義を探るために、Hes1 と Ascl1 の下流遺伝子である Deltalike1 (Dll1) に注目して解析を行った。Dll1 mRNA および Dll1 タンパク質の発現をモニターできるレポーターマウスを開発した。特に、後者のマウスは Dll1 遺伝子座にルシフェラーゼ cDNA をノックインして Dll1 との融合タンパク質ができるようにしたところ、ルシフェラーゼ活性によって正確に Dll1 タンパク質の発現動態をモニターすることに成功した。これらのマウスを使って Dll1 の発現解析を行った結果、神経幹細胞や未分節中胚葉において Dll1 の mRNA およびタンパク質量は振動することがわかった。Dll1 の発現は、Hes1 によって抑制され、Ascl1 によって活性化されることから、Hes1 と Ascl1 依存性に発現振動すると考えられた。また、Dll1 の発現振動の意義を明らかにするために、Dll1 を定常発現するマウスの作製を試みた。この新たな Dll1 変異マウスでは、Dll1 がほぼ定常発現し、発生過程に大きな異常が起こることが明らかになった。今後、その詳細な表現型解析を行うことによって遺伝子発現振動の重要性が、さらに明らかになることが期待される。



神経幹細胞の多分化能における2つのシーソーモデル。A. 3種類の分化運命決定因子が、あたかも3人用シーソーで拮抗し合っている状態。B. 3種類の分化運命決定因子が等量ずつ持続発現して拮抗し合っている状態。実際の神経幹細胞では、モデル A の状態で多分化能が維持される。

代表的な論文

Imayoshi and Kageyama (2014) bHLH factors in self-renewal, multipotency, and fate choice of neural progenitor cells. **Neuron** 82, 9-23.