

科学研究費補助金（学術創成研究費）公表用資料
〔研究進捗評価用〕

平成18年度採択分

平成21年 4月30日現在

研究課題名（和文）器官サイズ制御の分子基盤
—補償作用の分子遺伝学的解明

研究課題名（英文）Molecular basis of regulation of organ size----Molecular genetic approaches to reveal mechanisms of compensation

研究代表者

氏名（ふりがなをローマ字で記入）塚谷 裕一（TSUKAYA HIROKAZU）

所属研究機関・部局・職：東京大学・大学院理学系研究科・教授



推薦の観点：創造的・革新的・学際的学問領域を創成する研究

研究の概要：器官サイズの制御の理解は基礎生物学的にも、また医学的にも重要な解明課題である。近年の研究の成果から、器官レベルの制御は、細胞レベルの制御の単純な積み重ねではないことが、明らかとなってきた。例えば植物の葉においては、細胞周期の制御に異常を与え、細胞の供給が低下した状態にしても、葉のサイズは、細胞数の減少から計算されるほどには減少しない。これは、原因不明の細胞肥大が異常に亢進して、細胞数の減少を相殺するからである。これは一方向性で、逆の現象は起きない。そこでこれを私たちは補償作用(compensation)と名付けた。本研究計画はこれを重要な視点として、細胞間相互作用に基づく器官レベル制御システムを、分子レベルで解明しようとするものである。そのため5年間の短期集中的解析を進め、器官サイズの制御の分子基盤を解明し、新たな研究分野の創成をめざす。

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・発生生物学（#5806）

キーワード：器官サイズ、発生・分化、葉、補償作用

1. 研究開始当初の背景

上記の、器官サイズの制御という重要課題の解明には、これまでにない新たな発想に基づく研究を緊急に必要としていた。

それに対して本研究チームは、葉の形態形成の際、細胞分裂の異常が、細胞伸長の制御系に相互作用して、葉原基全体の統合的な制御をもたらす現象をいち早く指摘し、これに「補償作用」という呼称を与え、これに関する一連の研究を開始していた。すなわち事例の総括に基づく理論的検証がすでおり（Tsukaya 2002; 2003）、補償作用を示す新たな変異体（Horiguchi et al. 2005）、葉原基の細胞数を自由に制御するための道具の整備（Narita et al. 2004）が整った段階にあった。本研究は、これらを基盤として立案された、新分野の研究計画である。

2. 研究の目的

器官サイズの制御の理解は基礎生物学的にも、また医学的にも重要な解明課題である。そこで本研究計画は、その細胞間相互作用に基づく器官レベル制御システムについて、細胞間相互作用に基づく分子制御の実態として解明することを目標としている。具体的

には、シロイヌナズナの葉の発生過程における補償作用現象を手がかりに、器官レベルでのサイズ制御の分子基盤を解明する。

3. 研究の方法

(1) まず補償作用と呼ばれる現象を支える個々の遺伝子群を同定する。そのことを通じて、補償作用を支える分子基盤とその遺伝ネットワークを解明する。
(2) 葉原基での細胞の分裂と伸長をリンクさせる分子基盤を明らかにする。
(3) 同時に、補償作用の惹起を指標として、器官レベルでの細胞数（細胞増殖活性）のモニタリングシステムを解明する。すなわち、器官レベルでの細胞数が、どのようにモニターされているのかを解明する。

以上の諸点をもって、研究の目的を達成する計画としてきた。

4. これまでの成果

現在までの主要な成果として、以下の諸点について明らかにし、国際誌に発表した。
(1) 補償作用を誘発する変異体を新たに複数同定し、解析した結果として、それらに見られる細胞肥大は、細胞分裂過程との間の非共役によるものではなく、積極的な体積増加で

[4. これまでの成果 (続き)]

あることを確認した。また遺伝子変異の種類によって、補償作用にいたる細胞伸長過程の変化パターンには、複数の型が存在することを示した (Ferjani et al. 2007)。

(2) 補償作用をもたらす細胞肥大は、通常の発生過程において葉の細胞体積制御を司っている経路群のうちの一部の昂進に依っており、しかも細胞分裂制御系との間のリンクのポイントは、その伸長制御経路の中の、特定のステップより下流であることを明らかにした (Fujikura et al. 2007)

(3) ゲノム倍数性と葉のサイズ制御との間に、未知の経路があることを示し (Breuer et al. 2007)、"high ploidy syndrome"の存在と共に、未解明の課題として指摘した (Tsukaya 2008)。

(4) 通常の補償作用とは逆に、細胞体積が減少し細胞数が増加するタイプの変異体を解析し、原因遺伝子群をクローニングした結果、植物個体の中で、特定の葉位に特定の細胞数・細胞サイズを規定するシステムを新たに解明した (Usami et al. 2009)。

(5) 補償作用を引き起こす条件として、細胞増殖の、ある一定のレベルの閾値を超えた低下が必要であることを明らかとし、またそうした低下の原因遺伝子として *OLI* 遺伝子をクローニングした (Fujikura et al. 2009)。

以上のうち、(4)の、植物の齢に応じて葉のサイズが変化する heteroblasty について、新たな制御系を解明した点は (Usami et al. 2009)、もともとの研究計画が、単一の葉の中での、細胞分裂と細胞伸長の統合という視点に立っていたものに対し、これをさらに発展拡張し、1つの葉の中のみならず、植物個体として、それぞれの位置につける葉のサイズをどう制御しているか、というより大きな課題の解明に至ったものである。その点、当初想定を越えて「統合系」の解明に踏み込むことができたと自負している。

以上の成果を受け、ここ2年間ほどの間に、葉における「補償作用 compensation」に言及のある外部研究者の論文は急増している。

5. 今後の計画

昨年度までに、今後の基盤、すなわち細胞分裂・伸長のそれぞれの変異体コレクション、それをもとにした制御系遺伝子のクローニング、制御系の遺伝的相関の同定、Cre/Lox系を使ったキメラ誘導系の確立、マイクロアレイ解析に基づく関連因子の同定、細胞サイズ変異体群の倍数体シリーズの確立、また単面葉という、従来の理解では説明のできないタイプの葉形態についての分子遺伝学的データの取得等が、順調に進行してきた。

今年度以降は、これらの基盤を利用して、いよいよ各個別のパーツとしての制御系間

の「統合系」の正体を解明することをめざす。

また昨年度に招聘した海外の関連分野の一流の研究者との交流を通じ、この日本発の新たな研究ジャンルが、さらに国際的に発展し定着することを目指す。今年度には、そのことを期した総説特集号を、国際誌に組むことを予定している。今後、国際会議等での活動や論文公刊を通じ、この新研究分野の興隆をさらに促進する。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

(研究代表者は太字、研究分担者は二重下線、連携研究者は一重下線)

(1) 受賞

- 2007年度 日本学術振興会賞 (塚谷裕一)
- 2008年度 植物形態学会若手奨励賞 (山口貴大)
- 2006年度 日本植物形態学会奨励賞 (堀口吾朗)
- 2008年度 日本植物学会奨励賞 (堀口吾朗)

(2) 発表論文

現時点までに17件公刊したうち、主なものを以下に5件挙げる (すべて査読有り)。

1) Usami T, Horiguchi G, Yano S and **Tsukaya H**. (2009) The more and smaller cells mutants of *Arabidopsis thaliana* identify novel roles for *SQUAMOSA PROMOTER BINDING PROTEIN-LIKE* genes in the control of heteroblasty. *Development* **136**: 955-964.

2) **Tsukaya, H**. (2008) Controlling size in multicellular organs: Focus on the leaf. *PLoS Biology* **6**: 1373-1376

3) Breuer, C., Stacey, N.J., Roberts, G., West, C.E., Zhao, Y., Chory, J., **Tsukaya, H**., Azumi, Y., Maxwell, A., Roberts, K., and Sugimoto-Shirasu, K. (2007) Arabidopsis BIN4, a novel component of the plant DNA topoisomerase VI complex, promotes organ growth by endoreduplication. *Plant Cell* **19**: 3655-3668.

4) Ferjani, A, Satoshi, Y, Horiguchi, G, and **Tsukaya, H**. (2007) Analysis of leaf development in fugu mutants of *Arabidopsis thaliana* reveals three compensation modes that modulate cell expansion in determinate organs. *Plant Physiol.* **144**: 988-999.

5) **Tsukaya, H**. (2006). Mechanism of leaf shape determination. *Ann. Rev. Plant Biol.* **57**: 477-496

ホームページ

<http://www.nibb.ac.jp/%7Ebioenv2/indexj.html>