

## ゲノムワイドな遺伝子ネットワーク解析による脊索動物の発生と進化のシステムの理解

A systems-level understanding of gene networks for the development and evolution of the chordate body plan

佐藤 ゆたか (SATOU YUTAKA)

京都大学・大学院理学研究科・准教授



### 研究の概要

動物の体づくりのプログラムはゲノムの中にコードされています。動物の発生においては、そのプログラムに従って、ゲノムにコードされる遺伝子が協調して発現します。動物胚という三次元的構造物の中で、どのようにしてこのゲノムが制御されているのかを、個々の遺伝子の働きの理解にとどまらず、統合的に理解したいと考えています。

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：ゲノム科学・基礎ゲノム科学

キーワード：ゲノム調節

### 1. 研究開始当初の背景

動物の卵に蓄えられた遺伝情報（母性遺伝情報）をもとに、受精後に遺伝子発現が起こり、動物の発生プログラムが開始します。そのプログラムの中心となるのは他の遺伝子の発現を制御する転写調節因子やシグナル分子です。こうした調節因子はそれ自身の発現が自身または他の調節因子によって制御されており、大きなネットワークを作ります。この遺伝子ネットワークは、発生の進行とともに細胞を分化させ、分化した細胞においては細胞種特異的な機能を果たすための遺伝子を発現させます。

このネットワークをシステムとして理解するためには、その全体像を把握する必要があります。動物の遺伝子はすべてゲノムにコードされているため、遺伝子ネットワークの全体像を考えるためにはゲノムワイドな広がりをもった考察が必要です。また、この遺伝子ネットワークは、通常、不可逆であり、細胞を単位として進みます。細胞は時間とともに分裂を繰り返します。また、その細胞の集合である胚はそれぞれの種に特徴的な形を持ちます。この時間を含めた四次元の空間は、直接あるいは間接に遺伝子ネットワークによって調節されており、また、逆にそれは遺伝子ネットワークに対する制限ともなります。

研究の開始時には個々の発生現象の理解は進んでいましたが、遺伝子ネットワークを全体として理解しようという試みは始まっ

たばかりで、十分な理解が進んでいるとはいえない状況でした。

### 2. 研究の目的

そうした背景を踏まえて、本研究では、動物の発生における遺伝子ネットワークを細胞単位で、また、ゲノムワイドな広がりを持って解析していこうと考えました。動物の形づくりは発生プログラムを通じて実現されます。したがって、発生プログラムのコアをなす遺伝子ネットワークの理解は、進化の過程でこのネットワークがどのように変化してきたのか、あるいはどのような変化が可能だったのか、という問題の理解につながると考えています。

### 3. 研究の方法

本研究では実験材料としてホヤを用います。ホヤは我々ヒトとおなじ脊索動物門に属する動物です。ホヤは脊索動物に共通する多くの形質を持っていますが、一方で他の脊索動物にない実験動物としての優れた特長を持っています。特に重要な特長はゲノムサイズが小さいことと、胚の細胞数が少ないことです。それによって、ホヤ胚ではゲノムワイドな解析、細胞単位の解析が他の脊索動物に比べはるかに容易に実現できます。

このホヤの胚を用いて、細胞単位で発現する遺伝子を網羅的に記載するとともに、発現する調節遺伝子の機能を網羅的に調べます。その結果を情報学的に統合・整理し、定性的

なモデルを構築し、遺伝子ネットワークの基本的性質を胚という四次元空間の中で理解していきます。

#### 4. これまでの成果

ゲノムワイドな解析によって、母性遺伝情報をもとにして、最初に発現する調節遺伝子は16個であることがわかっています。これら16個の遺伝子の発現調節機構を網羅的に調べています。すでに半数以上の解析を終え、これまでの知識では説明できない事実を見つけています。今後さらに解析を進めて、最も初期に発現する遺伝子群の調節機構をシステムのレベルで理解したいと考えています。

母性遺伝情報によって開始された胚性の遺伝子ネットワークの大きな枠組みはすでにノックダウン解析等で明らかにしてきたので、本研究ではその中でも重要な働きをすることがわかっている11の転写調節因子を選んで、クロマチン免疫沈降—マイクロアレイ実験を行いました。その結果として、お互いに密に関連しあっている複雑な遺伝子ネットワークの形が浮かび上がりました。また、この解析によって、動物の発生をつかさどる遺伝子ネットワークには広範にフィードフォワード制御が使われていることも明らかにしました。

16細胞期から32細胞期にかけての遺伝子ネットワークの制御には細胞間相互作用が広く使われていることが、これまでの解析で示唆されていたので、16細胞期に発現するシグナルリガンド遺伝子の機能を網羅的に解析しました。その結果として、この時期に3つのシグナリング経路が連携しながら遺伝子ネットワークを制御している様子が細胞の単位で明らかになりました。

最初の胚性の遺伝子発現は8細胞期に始まります。我々のグループではマイクロアレイを用いて、8細胞期、16細胞期胚のすべての割球対、32細胞期の8割球対について、個別に遺伝子発現プロファイルを決定しました。この情報は発生の様子を細胞単位でゲノムワイドに追跡した初めての例です。

#### 5. 今後の計画

これまでに積み上げてきたデータを統合して、ひとつのシステムとして理解するための研究を進めます。例えば、母性遺伝情報による調節遺伝子の制御機構は、調節遺伝子以外にも機能しているのかどうかなどを調べます。また、初期胚で割球特異的に発現あるいは局在する mRNA をコードする遺伝子群に焦点をあてて、その機能を解析し、遺伝子ネットワークとの関連性を調べていきます。

その結果として、ホヤ胚の初期胚における

遺伝子ネットワークのゲノムワイドかつシステマ的理解を目指します。ネットワークの統合的理解の後、他の動物で明らかになっている知見と照らしあわせて、遺伝子ネットワークの進化について考察を加えていきたいと考えています。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)  
Y. Satou, T. Shin-i, Y. Kohara, N. Satoh, S. Chiba. A genomic overview of short genetic variations in a basal chordate, *Ciona intestinalis*. **BMC Genomics**. In press (2012).

R. Vincentelli, A. Cimino, A. Geerlof, A. Kubo, Y. Satou, C. Cambillau. High-throughput protein expression screening and purification in *Escherichia coli*. **Methods**. 55, 65-72. (2011).

J. Matsumoto, K. Dewar, J. Wasserscheid, G. B. Wiley, S. L. Macmil, B. A. Roe, R. W. Zeller, Y. Satou and K. E. Hastings. High-throughput sequence analysis of *Ciona intestinalis* SL trans-spliced mRNAs: Alternative expression modes and gene function correlates. **Genome Res**. 20, 636-645. (2010).

A. Kubo, N. Suzuki, X. Yuan, K. Nakai, N. Satoh, K. S. Imai, Y. Satou. Genomic cis-regulatory networks in the early *Ciona intestinalis* embryo. **Development** 137, 1613-1623. (2010).

O. Tassy, D. Dauga, F. Daian, D. Sobral, F. Robin, P. Khoueiry, D. Salgado, V. Fox, D. Caillol, R. Schiappa, B. Laporte, A. Rios, G. Luxardi, T. Kusakabe, J. S. Joly, S. Darras, L. Christiaen, M. Contensin, H. Auger, C. Lamy, C. Hudson, U. Rothbacher, M. J. Gilchrist, K. W. Makabe, K. Hotta, S. Fujiwara, N. Satoh, Y. Satou, P. Lemaire. (2010). The ANISEED database: digital representation, formalization, and elucidation of a chordate developmental program. **Genome Res** 20, 1459-1468.

A. Kubo, K. S. Imai and Y. Satou. Gene-regulatory networks in the *Ciona* embryos. **Brief Funct Genomic Proteomic** 8, 250-255. (2009).

ホームページ等  
<http://ghost.zool.kyoto-u.ac.jp>