

Regulation of Gene Expression in Cell Differentiation 細胞分化の遺伝子発現制御

プロジェクトリーダー 仲 野 徹

大阪大学 微生物病研究所 教授



1. 研究の目的

私たちの体は200種類以上という多くの種類の細胞からなりたっています。細胞の分化とは、未分化な細胞から特定の機能をもった細胞へと、その性質が変化していく現象です。私たちの体は、一個の受精卵が増殖し、分化することによって形作られるのですから、細胞分化は我々の生命を形づくるための基本的なプログラムの一つと考えられます。受精卵から体が作られていく、幹細胞から最終的に機能する細胞が作り出される、ある細胞が外部からの刺激に反応して新しい機能を獲得する、そのどれもが細胞分化です。細胞分化は、ある細胞においてどの遺伝子がどのように発現しているのかということにより決定されていきます。したがって、細胞の分化機構は遺伝子発現制御のネットワークを精密に調べることによって明らかにすることができます。

この研究プロジェクトでは、免疫細胞・血液細胞・神経細胞、三つの異なった種類の細胞が、どのような遺伝子発現制御をうけて分化していくのかを解析していきます。その結果から、それぞれの細胞分化における特殊性と共通性を比較、検討することを計画しています。細胞分化機構の破綻は、白血病などの腫瘍性疾患、免疫応答異常による感染症、先天的な神経疾患などの原因になることが知られています。この研究プロジェクトの学術的な最終目的は細胞分化における普遍的な遺伝子制御の原理を解明することですが、その成果は分化異常によってひきおこされるいろいろな疾患の分子機構の解明やその治療法の開発にもつながるものであり、その成果が期待されます。



2. 研究の内容

細胞の分化過程における遺伝子発現制御を解析するために、血液細胞、免疫細胞、神経細胞の三つの種類の細胞を使って研究を進めていきます。

(1) 血液細胞分化の運命付け機構

血液細胞は、受精卵から中胚葉、そして造血幹細胞、造血前駆細胞を経て最終的に10種類にもおよぶ血液細胞へと分化します。また、血液細胞の生体内における寿命は限られていて、最終的にはアポトーシスにより死滅します。その過程においては、非常に複雑な遺伝子発現調節を含む制御機構が絡み合っています。この過程を解析するために、未分化なマウス胚性幹細胞(ES細胞)から血液細胞への分化誘導システム(OP9システム)を用いた研究をおこなっています(図1)。OP9システムは、試験管内において血液細胞の発生・分化を解析するために非常に有用な方法です。遺伝子を破壊したES細胞から血液細胞の分化誘導を行い、遺伝子機能の解析をおこなったり、遺伝子の発現を可視化できるタンパクを用いて、遺伝子発現を調節するプロモーター領域の解析をおこなっています。これらの実験を通じて、血液細胞がどのように分化するかを明らかにしていきます。また、近未来医療と言われる再生医学的な応用も視野にいたれた研究もおこなっています。

(2) 免疫応答の細胞分化における遺伝子発現制御

免疫応答は様々な機能分化した細胞群の協同作用によって成立しています。多様な免疫反応のうち、比較的非特異的な抗ウイルス作用の発動に関与していると考えられるインターフェロン系、および抗原特異的な抗体の産生に関して遺伝子発現制御ネットワークの解析を行い、その制御機構の解明をめざしています。インターフェロン系が発動する機構は我々の研究によって図2に示すように明らかになりました。まずウイルス感染によって生じた二重鎖RNAによって蛋白質キナーゼが活性化され、その結果IRF-3がリン酸化されると考えられます。リン酸化されたIRF-3はCBP/p300との結合の結果、核へ移行します。複合体はIFN遺伝子の制御領域を特異的に認識して結合し、転写の活性化が起こります。その結果インターフェロンが分泌されることにより一連の生体防御反応が引き起こされると考えられます。

(3) 脳神経細胞の発生・分化を制御する遺伝子ネットワーク

私達ヒトを含めた哺乳動物の脳は、極めて多様な細胞群によって構成され、高次の神経・精神活動の基盤となる複雑な神経回路網を形成しています。発生の過程でこの多様な脳細胞が生み出されていくメカニズムを分子のレベルで解明することは、21世紀の生命科学の最もチャレンジングな研究課題のひとつです。本研究では、神経系に発現する転写制御因子に焦点を当て、脳神経系の細胞分化を制御する遺伝子ネットワークを解明することを目指します。特に、ニューロン、グリアの共通の前駆細胞である神経幹細胞に着目した解析をおこなっています(図3)。神経幹細胞は発生初期に自身の持つ自己複製能により多数の細胞を生み出し、さらにその後特定の性質を持ったニューロン、グリアへと分化します。これまでの研究から、Mash1, NeuroD, Prox1などの転写因子が、この過程でそれぞれ特異的な機能を担うことが明らかになってきました。さらに、幹細胞の未分化状態の維持やニューロン、グリアの運命選択の過程では、Notch受容体を介したシグナル伝達系が関与しています。現在、Notchシグナル伝達系による遺伝子発現制御の分子機構の解析とともに、新規の機能分子の単離と機能解析を進めています。

3. 研究の体制

期 間：1998年7月～2003年3月

構 成：プロジェクトリーダー：仲野 徹(大阪大学・微生物病研究所・教授) コアメンバー：藤田尚志(東京都臨床医学総合研究所・室長)、中福雅人(東京大学・医学系大学院・助教授)、研究協力者：23名(うちポスドク5名)

実施場所：大阪大学微生物病研究所、東京都臨床医学総合研究所、東京大学医学系研究科

中胚葉系へ分化

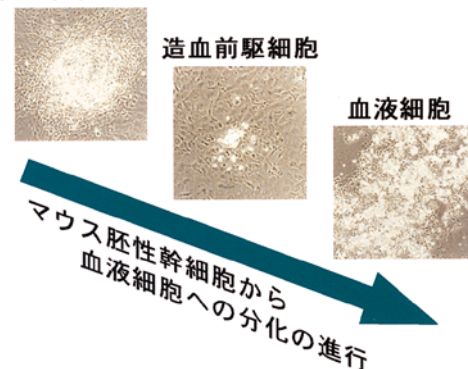


図1 マウス胚性幹細胞から血液細胞への試験管内分化誘導

マウス胚性幹細胞を造血支持細胞OP9と共生培養すると、造血前駆細胞から血液細胞が産生されます。この分化誘導法は、血液細胞の分化を研究する方法として広く用いられるようになってきています。

ウイルス感染

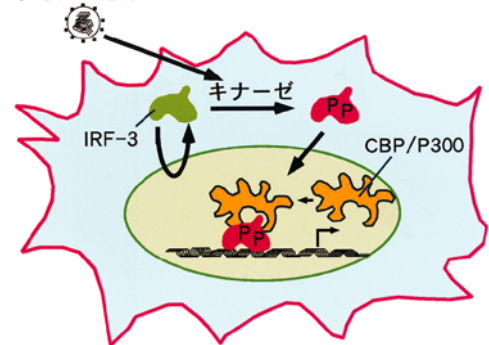


図2 ウイルス感染によるIRF-3の活性化機構

IRFは通常核外輸送機構によって細胞質に蓄積していますが、ウイルス感染の結果リン酸化を受け、核内へ移行してそこでインターフェロン遺伝子をはじめとする遺伝子群の活性化を行います

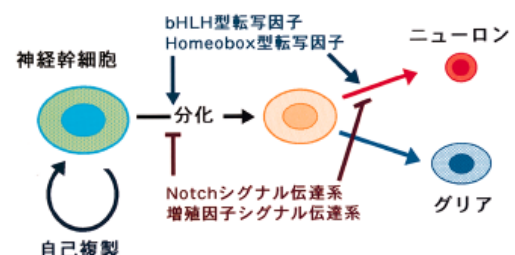


図3 神経幹細胞の増殖と分化の制御

神経幹細胞からの分化は、いくつかの転写因子やシグナル伝達系により正の制御・負の制御をうけて、ニューロン・グリアへと分化していきます。