



研究課題名 短周期振動する遺伝子発現の生理学的意義について

理化学研究所・脳神経科学研究センター・センター長

かげやま りょういちろう
影山 龍一郎

研究課題番号： 21H04976

研究者番号： 80224369

研究期間： 令和3年度～令和7年度 研究経費（期間全体の直接経費）： 458,600千円

キーワード： 短周期振動、振動遺伝子、神経幹細胞、神経発生、生物時計

【研究の背景・目的】

多くの生命活動において、遺伝子発現が数時間という短周期で振動することがわかってきたが、その生理学的意義には不明の点が多い。神経発生過程では転写抑制因子 Hes1 の発現はネガティブフィードバックを介して自律的に短周期振動し、Hes1 によって周期的に抑制されて他の分化決定因子の発現も振動する（図1）。光遺伝学的解析から、分化決定因子の発現を持続させると分化決定を誘導するが、振動させると神経幹細胞は分化せずに効率良く増殖することがわかった。しかし、短周期振動の下流で起こる現象の詳細は不明であり、さらに神経幹細胞間で振動位相が異なる意義、異なる因子間で振動位相に差がある意義、また振動が持続かの発現動態を決める分子機構も不明である。

そこで、本研究ではライブイメージングや光遺伝学的手法を用いて、神経発生過程を中心になぜ短周期の振動が必要なのかという基本的な問いに答え、短周期振動の生理学的意義の解明を目指す。

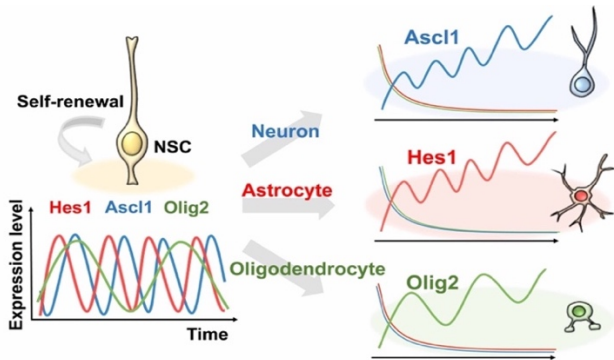


図1：神経幹細胞(NSC)における遺伝子発現振動

【研究の方法】

以下の実験を行うことによって、短周期遺伝子発現振動の生理学的意義の解明を目指す。

(1)遺伝子発現振動と細胞周期との関係について:Hes1を欠損あるいは持続発現した神経幹細胞は、増殖能が低下する。細胞増殖における Hes1 の発現振動の意義を明らかにするために、振動位相と細胞周期との関係を解析する。また、RNA-seq 解析から Hes1 によって制御される細胞周期遺伝子群を同定する。

(2)遺伝子発現振動の発生時計としての役割について:Hes1 や Hes5 は、発生時計として神経幹細胞が分化能を変えるタイミングを制御するが、この発生時計における発現振動の役割を明らかにする。また、Hes1 振動の各位相毎に神経幹細胞を回収し、Hes1 と一緒に発現振動する新たな遺伝子群を探索し、それらの位相関係と発生時計との関係を解析する。

(3)遺伝子発現振動の細胞間位相差の生理学的意義について:神経幹細胞間で振動位相が異なる意義を明らかにするために、マウス胚性幹(ES)細胞に光遺伝学的 Hes1 発現誘導システム(図2)を導入し、脳や神経管オルガノイドを誘導する。このとき光のパルス照射によって細胞間で同位相の Hes1 発現振動を誘導し、脳組織形成に異常が見られるかどうかを検討する。

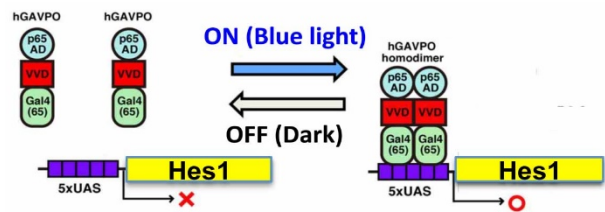


図2：光遺伝学的 Hes1 発現誘導システム

(4)遺伝子発現振動を可能にする細胞内環境について:Hes1 の発現が振動すると幹細胞は活性化状態に、持続すると静止状態になる。しかし、振動が持続かという Hes1 の発現動態を制御する分子機構は不明である。振動遺伝子のの上流で働く遺伝子群を網羅的に探索し、発現振動状態を生み出す制御遺伝子群の同定を目指す。

【期待される成果と意義】

多くの生命活動において遺伝子発現が数時間という短い周期で振動すること、振動しないとこれらの生命活動が阻害されることが示されてきたが、振動するときとしないときとでなぜ異なる結果になるのかという根本的な問いにはまだ明確な答えは無い。Hes1 を中心とした短周期振動が各種生命活動の進行に果たす役割、さらに細胞内の各種振動子間の位相制御や細胞間の位相制御の役割を明らかにすることで、短周期振動という普遍的な生命現象の生理学的意義の解明につながる事が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Yoshioka-Kobayashi, K., Matsumiya, M., Niino, Y., Isomura, A., Kori, H., Miyawaki, A., and Kageyama, R. (2020) Coupling delay controls synchronized oscillation in the segmentation clock. *Nature* 580, 119-123.
- Imayoshi, I., Isomura, A., Harima, Y., Kawaguchi, K., Kori, H., Miyachi, H., Fujiwara, T.K., Ishidate, F., and Kageyama, R. (2013) Oscillatory control of factors determining multipotency and fate in mouse neural progenitors. *Science* 342, 1203-1208.

【ホームページ等】

<https://cbs.riken.jp/jp/faculty/r.kageyama/index.html>