動物胚の遺伝子発現を数式で表現

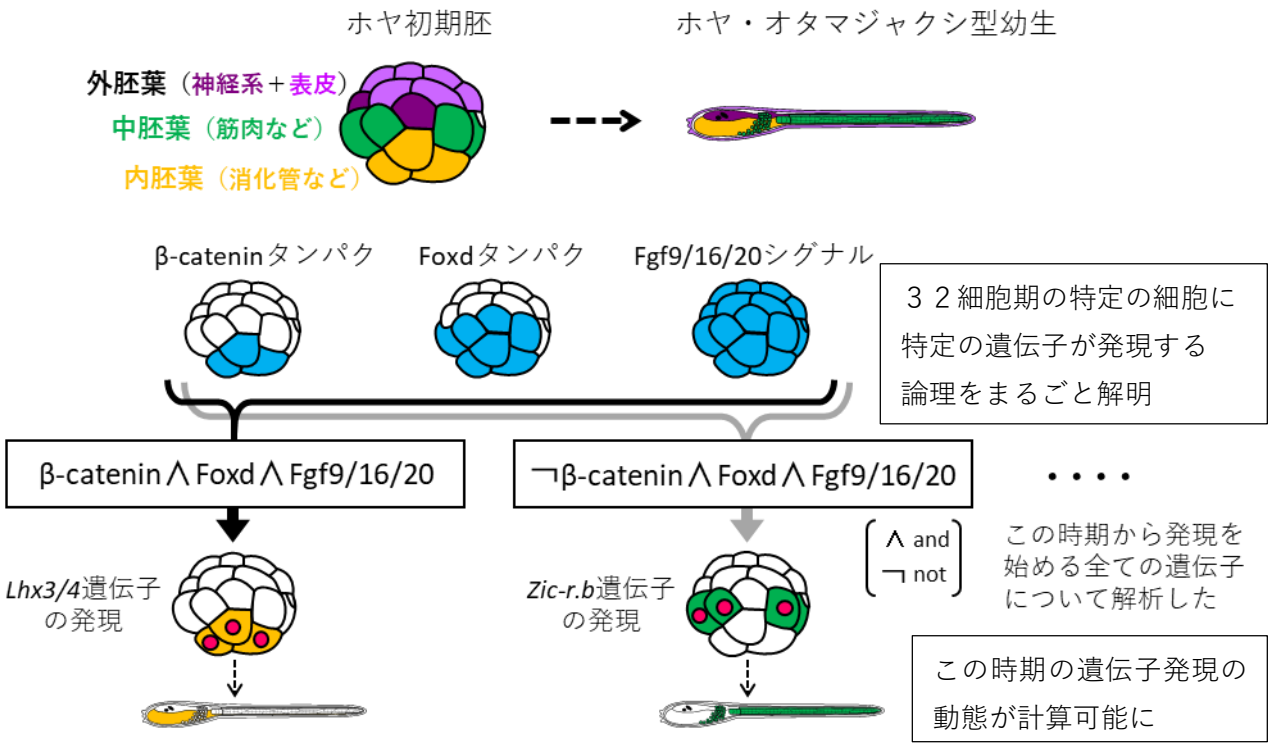
―動物の胚葉形成システムをまるごと理解―

概要

動物の発生は、受精卵という一つの細胞に始まり、細胞分裂を繰り返しながら様々な細胞が生じていきます。この過程でゲノム DNA にコードされたプログラムが次々に遺伝子を発現させていきます。例えば、多くの動物の発生では最初に内胚葉（消化管の組織などのもとになる）、中胚葉（筋肉や骨格などのもとになる）、外胚葉（皮膚や神経などのもとになる）といった種類の細胞ができますが、先述の遺伝プログラムがそれぞれの種類の細胞に特有の遺伝子を発現させます。この遺伝プログラムの理解は体系的に進んでおらず、特にその動態を胚の単位でまるごと再現することは困難でした。

理学研究科の佐藤らとウイルス・再生医科学研究所の望月らの研究グループは共同で、ホヤ（我々ヒトとおなじ脊索動物門に属する海産動物）の胚を用いた実験によって、内胚葉、中胚葉、外胚葉に特有の遺伝子発現のパターンが構築される論理を数式（ブール式）で表すことに成功し、この時期の胚の遺伝子発現動態をまるごと再現することを可能にしました。この動物の初期胚の遺伝子発現の動きがまるごと計算可能になり、遺伝プログラムのシミュレーション実験などの幅広い応用が期待できます。

本成果は２０２１年６月９日（日本時間：６月 10 日）に米国の国際学術誌 Science Advances にオンライン掲載されました。



１．背景

動物の発生は、受精卵という一つの細胞に始まりますが、細胞が分裂するにしたがって様々な種類の細胞が生じてきます。異なる種類の細胞では、異なるセットの遺伝子が発現し、それが細胞間の違いをつくりだす主要な要因となります。もともと一つだった細胞から、異なるセットの遺伝子を発現する細胞がつくりだされるのはなぜか、という疑問は発生生物学の分野では重要な問題です。

遺伝子の発現は、調節タンパク質と呼ばれるタンパク質群によって調節されています。調節タンパク質自体も遺伝子にコードされ、自身または別の調節タンパク質によって発現の調節がおこなわれます。したがって、調節タンパク質（あるいはそれをコードする調節遺伝子）の間には依存関係（=つながり）があり、この依存関係の全体を遺伝子調節ネットワークと呼び、遺伝プログラムの実体です。近年の研究でこの依存関係については比較的よくわかってきましたが、そうした依存関係をもとにこのプログラムがどのように動くのか（遺伝子発現の動態の制御）という問題は必ずしも明らかではありません。例えば電子機器の配線図があっても、個々の部品の働きがわからなければ、その回路がどういう働きをするのかわからないのと同じです。

多くの動物胚では最初に内胚葉、中胚葉、外胚葉といった三つの種類の細胞が作られ、その後、それぞれが消化管の組織、筋肉や骨格、皮膚や神経などへとさらに分化していきます。今回の研究では、この動物胚の基本的過程を実現する遺伝プログラムを数式で再現することを目指しました。

２．研究手法・成果

今回の実験に用いたのはホヤの胚です。ホヤは、我々ヒトと同じ脊索動物門に属する動物ですが、胚の細胞数が少なく、細胞の単位で遺伝プログラムを追跡することが可能です。初期胚で発現する調節遺伝子（上流因子）を機能阻害して、三つの胚葉が分化する時期に発現する調節遺伝子（下流遺伝子）に対する影響を細胞ごとに丹念に調べました。実験と数理を用い、個々の下流遺伝子がどのような上流因子の条件のもとに発現をするのかを数式（ブール式）であらわしました。つまり、この胚葉形成という時期における遺伝子発現がどのような論理で調節されているのかを、胚全体のレベルで解き明かしたことになります。

３．波及効果、今後の予定

生命現象の背景にある遺伝子調節ネットワークの重要性は広く認められており、その構造（遺伝子同士のつながり）の解明は近年格段に進みました。しかしながら、とりわけ多細胞生物ではこのネットワークがどのように働いて、細胞機能に結びつくのかという点についてはまだまだ理解が不足しています。今回の成果は、遺伝子調節ネットワークの機能のみならず、多細胞の環境において個々の細胞がどのようにして調和して胚全体の発生を進めているのかを解き明かすブレークスルーとなることが期待できます。

また、遺伝子発現動態を数式であらわすことに成功したことを利用して、多細胞胚における遺伝子調節ネットワークの働きをコンピューター上でシミュレーションするなどバーチャルな実験環境の構築のさきがけとなることが期待できます。

４．研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会・科学研究費補助金および国立研究開発法人科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業・CREST の支援を受けておこなわれました。

＜研究者のコメント＞

本研究は、実験を主体とする徳岡、小林、佐藤（理学研究科）のグループと、数理を専門とする望月（ウイルス・再生医科学研究所）、前田（福知山公立大学）の協力によって進められました。実験と数理の共同により新しい分野を開拓できたのではないかと思います。

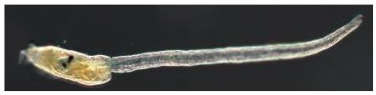
＜論文タイトルと著者＞

タイトル：The gene regulatory system for specifying germ layers in early embryos of the simple chordate
（単純な脊索動物の初期胚における胚葉形成をつかさどる遺伝子調節システム）

著　　者：徳岡三紀、前田一貴、小林健司、望月敦史、佐藤ゆたか

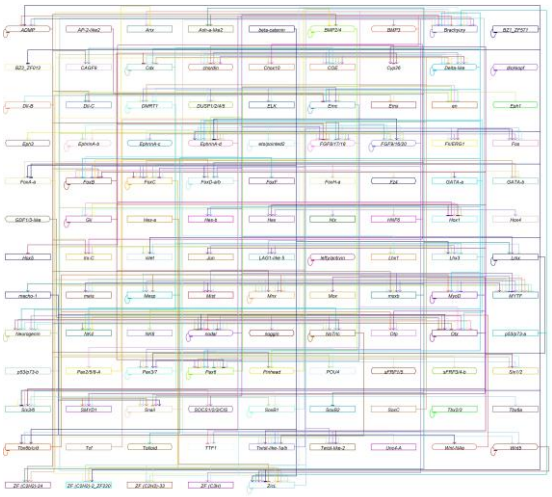
掲 載 誌：　Science Advances　DOI: 10.1126/sciadv.abf8210

＜参考図表＞



カタユウレイボヤのオタマジャクシ幼生

ホヤは脊椎動物にもっとも近縁な無脊椎動物。
脊椎動物と共通の体づくりの機構を持っている一方でゲノムや胚の構造が単純で、体づくりのモデルとして研究が進んでいる



カタユウレイボヤの遺伝子調節ネットワーク

遺伝子は相互作用して複雑なネットワークを作っている。
ホヤは体づくりの遺伝子調節ネットワークの研究がもっとも
良く進んでいる実験系のひとつ。
Imai et al., Science, 2006, DOI:10.1126/science.1123404
Satou et al., Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2015, DOI:10.2183/pjab.91.33