

最先端・次世代研究開発支援プログラム  
事後評価書

研究課題名	遺伝子発現ネットワークの新たな性質解明を目指した合成生物学的アプローチ
研究機関・部局・職名	京都大学・学際融合教育研究推進センター 生命科学系キャリアパス形成ユニット・特定助教
氏名	戎家 美紀

**【研究目的】**

本研究では、遺伝子発現にフォーカスして、新しいものを作ることで既存の問題を解決したり、新しい理解を得ることを目指した。具体的には、「(1) 細胞パターンの作製」「(2) 転写履歴追跡法の開発」「(3) 転写の波及効果の再現」という3つの課題に取り組んだ。

課題(1)： 隣接した細胞間で働く小規模な人工遺伝子発現ネットワークを作り、細胞パターンの作製を目指した。具体的には、Delta-Notch シグナル伝達経路を用いて、シグナルが隣接細胞に伝播していくような「シグナル伝播パターン」と、隣接細胞が互いに抑制し合うことで形成される「まだら模様」を作製し、パターン形成の条件を探ることを目指した (図1)。

課題(2)： 過去にどの遺伝子でどれだけ転写が起きていたのかという履歴を、遡って調べるしくみの開発を目指した。

課題(3)： 私達が見いだした転写の波及効果という現象を、人工的に作りだすことを目指した。

なお、課題が3つもあるため、早い時点で選択と集中を行うべきとの指摘を本研究開始時に受けた。よって、課題(1)に最も重点を置いて研究を行った。

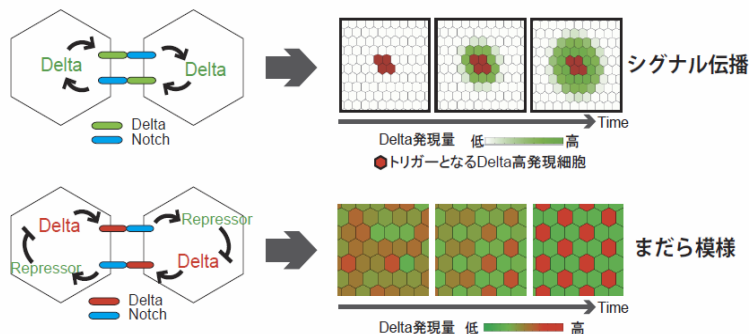


図1.  
目標とした細胞パターン

【総合評価】	
	特に優れた成果が得られている
	優れた成果が得られている
○	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】	
① 総合所見	
<p>本研究は細胞シグナル伝達についての優れた研究室で訓練を受けた若手研究者が、分子生物学と数理モデル/コンピュータシミュレーションの両方を駆使して、細胞パターン形成の遺伝子ネットワークというチャレンジングなテーマに挑んだものである。当初少し欲張った課題設定であったが、実現可能性の見極めから早々に課題を絞り、シグナル伝達の人工遺伝子ネットワークを構築し細胞パターンの作製に成功した。また、細胞パターンと遺伝子ネットワークの形やパラメータの関係も明らかにした。多細胞状態で、世界で初めての成功であり、発表論文は高い評価を受けた。基礎技術の段階であるが、今後の発展が期待される。当初計画という観点からは一部達成ということになるが、優れた成果であり高く評価したい。</p> <p>学生合わせて3人の小規模グループでの成果であり、研究代表者の優れたマネジメントによるものであったと評価する。「さきがけ」への移行で本事業課題は廃止となったが、引き続きの発展を期待したい。</p>	

② 目的の達成状況	
<p>・所期の目的が  <input type="checkbox"/>全て達成された ・ <input checked="" type="checkbox"/>一部達成された ・ <input type="checkbox"/>達成されなかった)</p>	
<p>本研究は生物現象を「作って再現」することにより原理を解明しようという合成生物学のアプローチを取っている。具体的には遺伝子発現ネットワークに焦点をあて、(1)細胞パターンの作製、(2)転写履歴追跡法の開発、(3)転写の波及効果の再現という3つの課題に取り組んだ。</p> <p>(1)細胞パターンの作製の課題は大きな成功を収めた。細胞の性質は細胞間のコミュニケーション(シグナル伝達)を通じて制御されることが多いが、これを人工的に細工したりリガンドと受容体の組み合わせを細胞に導入して再現するものである。受容体の転写因子部分を活性化因子から抑制型因子に変えたり、プロモータ強度を変えるなどの細工をすれば、シグナル伝達の効果が逆転したり伝達の程度が変わる。隣接した細胞が相互のシグナルを活性化し合う場合は最初の活性化が広がっていくパターンが得られ、相互に抑制する場合は広がらず、あちこちで小さな活性化が起こることが期待される。これを実際に可視化し、遺伝子ネットワークの振る舞いと細胞パターンとの関係を明らかにしようとするものである。本研究ではNotch/Deltaの系を用いて行い、実際に細胞パターン作製と改変に成功した。この様子は数理モデルとコンピュータシミュレーションが可能であるが、それと合わせてシグナル伝達分子のプ</p>	

ロモータの強度も改変することにより、シグナル伝達のパラメータを変えることにも成功し、細胞パターンとシグナル遺伝子ネットワークの形やパラメータとの関係を明らかにすることができた。これは多細胞における世界で初めての人工パターン形成の成功であり、Science Signaling 誌に発表した論文は高い評価を受けた。相互抑制型から生まれるまだら模様のパターンは実際の生物で細胞から別の細胞を分化させるために使われている仕組みでもあるので、今後合成生物学の重要な技術となるであろう。

課題（２）（３）はそれぞれに問題が生じ、実現可能性と課題の絞り込みの観点から中止しているが、その過程で、リプログラミングを制御する新たな転写因子を発見するなど、一定の成果をあげている。

### ③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が  
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が  
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

本研究は、細胞シグナル伝達についての優れた研究室で訓練を受けた研究者が、分子生物学と数理モデルやコンピュータシミュレーションの両方を駆使して、細胞パターン形成の遺伝子ネットワークというチャレンジングなテーマに挑んだものである。成果論文が高く評価されたように、先進性・優位性があり、今後の合成生物学、システム生物学に大きな貢献をすると評価できる。合成生物学全体がまだまだプリミティブな状態なので、生物学的な観点からは何かがわかったというレベルではないが、多細胞状態で初めて細胞パターンを作り出したことはブレークスルーと言ってもよいかもしれない。

当初設定の3課題のうち2課題はうまく進まず中止しているが、その過程でも副産物として新たな転写因子を見つけるなど、小規模であるがそれゆえよく考えるということの効果が出ているとも言える。

### ④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が  
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (見込まれる ・ 見込まれない)

多細胞状態で初めて細胞パターンを人工的に作り出したということは、合成生物学やシステム生物学に大きな波及効果がある。成果論文が Science 誌と共催の Computational Biology 特集でも取り上げられたことからもうかがえる。特にまだら模様の細胞パターンは細胞から別の細胞を分化させる仕組みのモデルであり、研究が進めば生物学の様々な領域に影響があると考えられる。

一方、現時点では基礎的な研究であり、直ちに社会的・経済的な課題の解決への波及効果が見込まれるものではないが、将来的には人工組織の作製や制御に役立つことが期待できる。

#### ⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

本プログラムの採択者の中でも最も若い一人だと思うが、本人と2人の学生という小規模なグループで大きな成果を出した。チャレンジングな計画であったが、実現可能性の点から早々に課題(1)への絞り込みを図ったことも一因である。小規模ゆえに進捗状況を緊密に共有できた結果であり、適切なマネジメントであったと評価できる。数は少ないが高い評価の論文発表が行われた。助成金の使途も適切であり、唯一の高額機器のセルソータも必須機器として活用された。

途中で研究を廃止したのは残念であるが「さきがけ」へ移行したとのことであり、更なる発展を期待したい。