

研究課題： 脂肪・骨芽細胞分化ネットワークのクロストークと冗長性の解明
研究代表者： 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター 岡崎 康司

1. 当初計画、目標、途中計画変更

当初の計画通り、理化学研究所を中心とする横軸研究から出る大量のゲノム情報を駆使して、横軸機関や他の縦軸機関と相互に連携を行いながら、題目にある個別の生命機能についてゲノムネットワークを描出することで解明することを目的として、下記（１）～（５）のように行う。

（１）脂肪細胞分化におけるネットワーク解析とその検証

横軸機関より得られたデータも含めてこれまでに得られたデータを詳細に解析し、脂肪細胞分化における重要なネットワークを見いだす。特に脂肪細胞分化時に発現変動する転写因子に関して、分化誘導後初期、中期、後期に機能する遺伝子を群分けし、それらの制御関係を解析する。CAGE データや ChIP-on-Chip データを活用して、特に PPAR γ のネットワークをさらに充実させる。描出されたネットワークの制御関係を実験的に検証する。

（２）骨芽細胞分化におけるネットワーク解析とその検証

横軸機関より得られたデータも含めてこれまでに得られたデータを詳細に解析し、骨芽細胞分化における重要なネットワークを見いだす。特に骨芽細胞分化時に発現変動する転写因子に関して、分化誘導後初期、中期、後期に機能する遺伝子を群分けし、それらの制御関係を解析する。描出されたネットワークの制御関係を実験的に検証する。

（３）脂肪・骨芽細胞分化におけるクロストークの解析とその検証

横軸機関より得られたデータも含めてこれまでに得られたデータを詳細に解析し、脂肪及び骨芽細胞分化ネットワークのクロストークに関わる重要なネットワークを見いだす。発現ベクターや RNAi を用いた gain of function および loss of function 実験を行い、描出されたネットワークの制御関係を検証する。Id4 などのクロストークの鍵となる遺伝子についてはノックアウトマウスを用いて機能解析を行う。

（４）脂肪・骨芽細胞分化におけるマイクロ RNA の関与とその検証

脂肪及び骨芽細胞分化に関与するマイクロ RNA を解析し、２つの方向への分化におけるこれらのマイクロ RNA の役割の解明を目指す。

（５）プロジェクトの総合的推進

プロジェクト全体を常に見渡し、各業務間の連携を密にしながら効率的な管理運営に努める。各業務の進捗状況を頻繁に確認しながら、その効率化をさらに検討する。得られた成果は積極的に公表してゲノムネットワークプロジェクト全体の推進を図り、今後のさらなる展開に資する。

2. 現状、進捗状況、成果

CAGE 解析についてはマッピングされたデータを新たに理研より取得しており、現在そのデータの解析を行っている。PPI や qPCR、発現アレイのデータも含めて、これまでに得られたデータを活用して PPAR γ 周辺のネットワークについて描出してきたが、新たなデータを追加することでより強固なネットワーク描出ができると考えている。転写因子 Id4 については、脂肪細胞分化、骨芽細胞分化の制御において重要な働きを持つ事がわかり、現在 in vitro、in vivo

の両方の系において検証実験を行っている。マイクロ RNA については、脂肪細胞、骨芽細胞分化に関与するものをすでいくつか見いだしている。これまでに得られた大量データから得られる、脂肪細胞、骨芽細胞分化への制御が強く予測される上記以外の転写因子やマイクロ RNA について、検証実験のデータが蓄積されてきているので、それらを活用、補完し、重要な成果としてまとめる予定である。

3. 本年度計画、当初計画、目標に対して達成の見込み

当初の計画に基づいて現在まで研究活動を推進していくことができた。今後も上記の計画や目標に沿って着実に研究を展開し、より重要な成果を取得していく事が十分に可能であると考えている。

4. 成果予定、論文発表、特許出願、データ産出状況等

Id4に関して重要な知見として論文にまとめる予定である。骨芽細胞分化に影響を与えるマイクロRNA(miR-125b)に関して詳細に解析し、その結果を既に論文にまとめた。特許出願に関しては、Id4とmiR-125bの新知見について既に完了している。このほかに、骨芽細胞、脂肪細胞分化を制御する遺伝子に関する知見について、論文に必要データを引き続き取得する予定であり、また得られた新知見については今後特許として順次出願していく予定である。

5. プロジェクトの中での研究の位置づけ

間葉系幹細胞が脂肪細胞、骨芽細胞という二方向に分化していく過程において重要な働きを持つ核酸やタンパク質の制御メカニズムを、横軸機関より得られる大規模データや独自のデータを駆使することにより解明し、ネットワークを描出していくという考え方のユニーク性は現在でも維持されており、ゲノムワイドなデータをシステムティックに有効活用する研究のモデルケースになっていると考えている。今年度は大規模データの中から重要なデータをさらに掘り起こして、重要な成果を蓄積していきたいと考えている。

【平成20年度計画予定】

区分	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3
①脂肪細胞分化におけるネットワーク解析とその検証	←											→
②骨芽細胞分化におけるネットワーク解析とその検証	←											→
③脂肪・骨芽細胞分化におけるクロストークの解析とその検証	←											→
④脂肪・骨芽細胞分化におけるマイクロ RNA の関与とその検証	←											→
⑤プロジェクトの総合的推進	←											→