

平成22年度学融合推進センター学融合研究事業 成果報告書

研究テーマ名称	始原生殖細胞における発生コアシグナル伝達ネットワークのシステム生物学的解析
応募事業区分	若手研究者支援
申請代表者氏名	佐藤 昌直

○ 研究状況報告

[背景] ショウジョウバエ始原生殖細胞の発生過程ではショウジョウバエが持つほとんどの遺伝子（全遺伝子数 16000）が発現しており、種々の分子メカニズムが関わっていることが予想される。しかし、その発生過程に関与する遺伝子はショウジョウバエに特有の遺伝子のみが同定されている。他の発生現象では動物間で保存されているシグナル伝達の関与が広く観察されているが、始原生殖細胞の発生ではそれらの「進化的に保存された遺伝子セット（発生コアシグナル伝達）の再利用」(co-option)は観察されていない。本申請研究では、そのような発生コアシグナル伝達の始原生殖細胞発生過程への潜在的な重要性を検討するべく、発生過程における見た目の表現型を基準とするのではなく、発生過程における網羅的、定量的 mRNA 発現（の変動）を指標としたシステム生物学的アプローチで解析を試みる。特に各シグナル伝達系の協同的な挙動をもとにして、従来法では明らかに出来なかった各シグナル伝達系の集合（システム）としての振る舞いを明らかにして、それと生殖細胞発生過程との関連を明らかにすることを目指す。

1. 発生コアシグナル伝達コンポーネントの選抜

様々な動物で保存されており、種々の発生過程で保存されているシグナル伝達系のショウジョウバエ始原生殖細胞内での発現を基準に始原生殖細胞内で活性化/不活性化が起きているシグナル伝達系を同定した。具体的には、EGFR/PVR シグナル伝達系、Hedgehog シグナル伝達系、Hippo シグナル伝達系、インシュリンシグナル伝達系、JAK/STAT シグナル伝達系、Notch シグナル伝達系、TGF β シグナル伝達系、TNF シグナル伝達系、Wnt シグナル伝達系について、それらのマーカー遺伝子の発現を各シグナル伝達系の活性度を近似する指標として選抜の基準とした。この中で Hedgehog、TNF シグナル伝達系以外のマーカー遺伝子群で始原生殖細胞での発生過程において mRNA 発現に有意な発現変動が観察され、これらのシグナル伝達系の活性が変化していると考えられた（下図 A）

2. 各シグナル伝達系の活性の相関解析

1で選抜されたマーカー遺伝子群について、始原生殖細胞発生過程の 11 のタイムポイントでの発現量を基に、それらの発現の相関のパターンから協調的な挙動をしているシグナル伝達系の予測を行った。この相関パターンの解析には、他のシグナル伝達研究で成功を収めている独自のパターン認識アルゴリズムを用いた (Sato *et al.* 2010 *PLoS Pathogens* 6(7): e1001011.)。

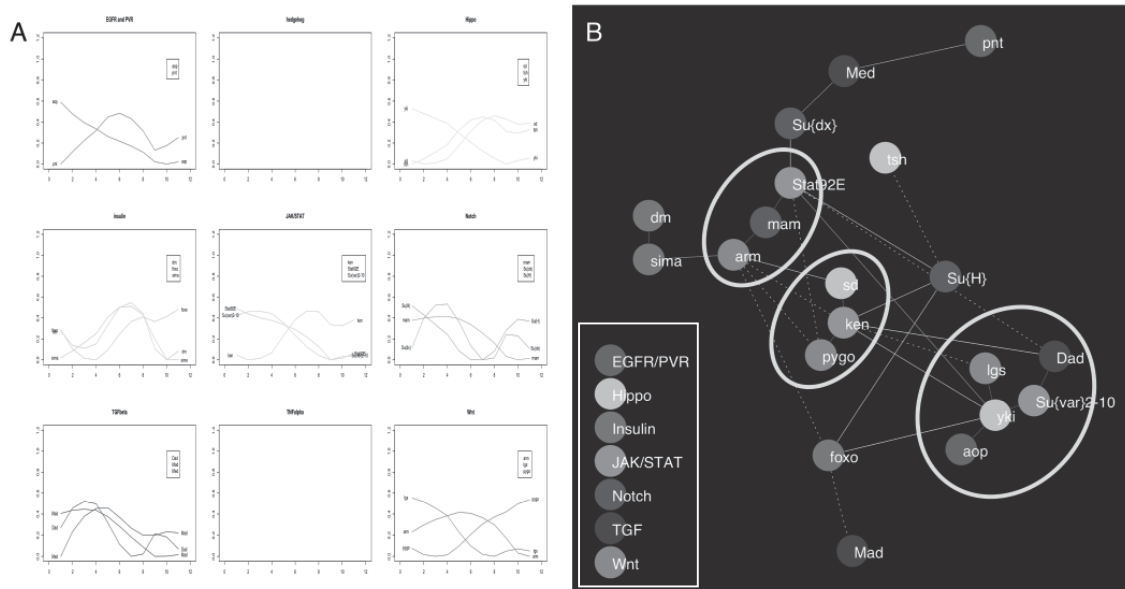
(様式 3)

平成22年度学融合推進センター学融合研究事業 成果報告書

3. 上記2で同定されたシグナル伝達系の変異体を用いて、実験的に予測された協調的に働くシグナル伝達系のクロストークを検証することを現在進めている。

○ 当該事業年度において達成された研究成果

これまでの解析から、**JAK/STAT** シグナル伝達系と **Wnt** シグナル伝達系のマーカー遺伝子の相関が予想された (下図 B: 水色の楕円でくくっているのが相関が特に強いマーカー遺伝子のクラスター。これらのクラスターのそれぞれに **JAK/STAT** と **Wnt** シグナル伝達系のマーカー遺伝子が存在する)。これらのシグナル伝達系のマーカー遺伝子の個々の発現パターンは独特のパターンを示し、それぞれのシグナル伝達系「内」においても、それらは共発現していない。それにも関わらず、各マーカー遺伝子についてシグナル伝達「間」で共発現パターンが見られた。この結果から「始原生殖細胞発生における **JAK/STAT** と **Wnt** シグナル伝達のクロストーク」という仮説を設定し、解析を行っている。また、これらのシグナル伝達系の単独あるいは多重変異体の組み合わせの解析により、新たな知見が得られることが期待される。



図説明 A: ショウジョウバエ胚発生期における発生コアシグナル伝達系のマーカー遺伝子 mRNA の発現レベル。胚発生期の 11 のタイムポイントから得たマイクロアレイデータによる。B: A で示したデータを RepEdLEGG(Sato et al. 2010)によって解析し、各マーカー遺伝子間の相関関係をクラスターとして示したもの。各シグナル伝達系を各マーカー遺伝子ノードの色で示しており、各ノードのリンクの色が相関の強さを示している (色が濃いものがより、相関が高い。点線は負の関係)。相関が特に強いノードのクラスターを水色の楕円で示している。

○ 本研究を基に発表した論文と掲載された雑誌名等のリスト (論文があれば添付) 該当なし。