「ゲノムを基盤としたホヤ胚発生における遺伝子調節ネットワークの研究」

佐藤　ゆたか　京都大学大学院理学研究科生物科学専攻

ゲノム解読は生物学に大きな変革をもたらしたと言われているが、職を得てすぐにホヤのゲノムプロジェクトに関わる機会をいただいたことは、非常に貴重な経験であった。当時はゲノム時代の黎明期といってもよい時期であったが、学生時代に慣れ親しんだ世界とは異なる新しい生物学の世界が目の前にひろがっていったのを覚えている。数年を経てからアップデートしたホヤのゲノム配列（Kyoto-Hoya assembly）は10年を経た今でも現役で世界中で利用されており、うれしく思っている。

ホヤは、脊椎動物の姉妹群である尾索類(被嚢類)に属する脊索動物であるが、脊椎動物に比べて、そのゲノムは単純でコンパクトである。また、胚を構成する細胞の数は少なく、遺伝子発現を細胞の単位で追跡することができる。こうした長所を利用して、ホヤの発生において起こる細胞ごとの遺伝子発現の変化を追跡し、その因果関係を体系的に理解しようと努めてきた。具体的には、調節遺伝子の網羅的発現パターンの細胞の単位での解明や、発現している調節遺伝子の網羅的ノックダウン解析を通じて、その調節関係（＝遺伝子調節ネットワーク）を解き明かすことに取り組んできた。もちろん、世界中のホヤ胚の遺伝子発現を研究する研究グループの成果の集大成としてということになるが、今日では、ホヤの胚発生においては、いつ、どの細胞で、どのような調節を経て、どの遺伝子が発現するのか、という問題に対する説明が体系的に可能になっている。その解明に貢献できたことをうれしく思っている。

ホヤ胚における遺伝子発現の時間的・空間的な変化のほとんどは、調節する側の因子の定量的な変化を考慮することなく、発現の有無という二値で考えて、矛盾なく説明できる。これはホヤ胚の遺伝子調節ネットワークの重要な特徴である。例えば、32細胞期におこる遺伝子発現は、すべて、調節する側の因子の発現の有無のみで表されたブール関数として記述できる。つまり、胚における遺伝子発現の変化がごく簡単な数学的な式として表現できるのである。また、この遺伝子調節ネットワークを運命決定システムとして考え、数理的にネットワークを解析すると、このネットワークは5つの遺伝子の活性によって、調節が可能であることがわかる。実際にこの5つの遺伝子活性を実験的に操作することで様々な細胞のタイプを作り出すことができた。このことは逆に実験的に決定したネットワークの構造が、正しくホヤ胚の運命決定システムを内包していることを示唆している。

ホヤは脊椎動物の姉妹群である尾索動物であり、ホヤの遺伝子調節ネットワークを明らかにすることを通じて、脊索動物の進化においておこったネットワークの変化を解明できると考えており、そうした方向でも研究を進めている。例えば、これまでホヤ胚の神経誘導にはFGFのみが必要でBMPシグナルは関与していないのではないかと考えられていた。しかし、実際にはBMPシグナルが脊椎動物の場合と同じように神経誘導を負に調節していた。興味深いことは、背腹軸決定に関わるBMPシグナルは異なる時間、異なる場所で使われていることである。脊椎動物の原腸胚のオーガナイザーは、背腹軸決定と神経誘導の両方の役割を担っているが、この二つの過程は本来独立して働きうるものだったのかもしれない。このように胚もゲノムも単純であるというホヤの特長を生かして、またその系統学的な位置を利用して、遺伝子ネットワークの観点から、発生における遺伝子発現と進化におけるゲノムの変化を一つ一つ解き明かしていきたい。