



# 幹細胞の分化制御と受精卵のゲノム機能発現機構の解明

Keywords: ES細胞, 未分化制御, 核内高次構造, 3D-FISH, 転写制御

## ● 研究概要

発生・再生分野で不可欠な幹細胞や受精卵の機能制御について研究しています。胚性幹細胞(ES細胞)が未分化状態を維持する仕組みや受精卵のゲノム機能発現を誘導する細胞核内高次構造や転写制御機構について研究しています。

## ● 研究テーマ

### ・マウスES細胞の幹細胞機能におけるABCトランスポーター・

#### Bcrp1の役割

再生医療・移植医療の分野において、幹細胞の品質管理は大きな課題である。幹細胞は、未分化性、多分化性、ストレス応答といった3つの特性を有しているが、ストレス応答のメカニズムについてはほとんど明らかにされていない。Bcrp1は、幹細胞の特性のひとつである Side Population (SP) 細胞を生み出す責任分子であり、SP細胞はマウスES細胞においても亜集団として高い分化能を発揮する。そこで我々は、Bcrp1の発現制御機構とその細胞生理学的役割について解析している。Bcrp1の生理機能は幹細胞の品質管理に関わっていると考えられ、Bcrp1の発現制御に基づく幹細胞の評価法の開発が期待される。

### ・マウス胚の初期発生における細胞核内構造の3D-FISH解析

細胞核内高次構造は、ゲノム機能発現に大きく関わっている。特に、体細胞と比較して、受精卵、初期胚の核内構造は著しく異なっている。受精は卵と精子が融合する現象で、互いの遺伝情報を合わせ持つ新しい生命体である胚の形成がスタートされる。受精後、卵核と精子核の融合が始まり、クロマチンリモデリング、リプログラミングを経て全能性を獲得し、抑制されていた遺伝子発現が再活性化される。この現象は 胚性ゲノムの活性化 (zygotic genome activation; ZGA) と呼ばれており、この時期には胚発生に必要な遺伝子発現の大規模な潮流が生じている。全能性獲得を伴う ZGA 時の核内空間では、ダイナミックな構造変換が生じており、初期胚におけるゲノム機能発現の制御に深く関与しているものと考えられる。

我々は、これまで困難であった 3D-FISH 解析法を改良し、受精後の初期卵割においてダイナミックな染色体構造変換の姿を捉えることに成功した。

### ・受精卵における転写再起動の分子機構

哺乳動物の卵母細胞は転写が完全に停止状態にあるが、受精後、胚では自身の持つ遺伝情報を発現させる胚性ゲノムの活性化 (ZGA) という現象が生じる。しかし、この受精卵が休眠していた自らのゲノムを“再起動”する分子機構については未だ不明な点が多い。我々は、P-TEFb複合体によるPNAポリメラーゼIIの転写制御に着目し、これまでに受精卵ではユニークな分子機構により転写が制御されていることを見いだしている。生命の始まりを告げる最初の現象として、受精卵のゲノムを起動する仕組みを明らかにする生物学的意義は大きい。



所属 遺伝子工学科  
遺伝子機能制御学研究室  
教授

氏名 三谷 匡  
Mitani Tasuku

mitani@waka.kindai.ac.jp

<http://www.waka.kindai.ac.jp/tea/sentan/index.html>

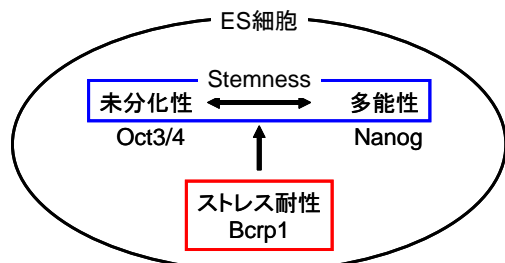


図1. Bcrp1による幹細胞の品質管理の可能性

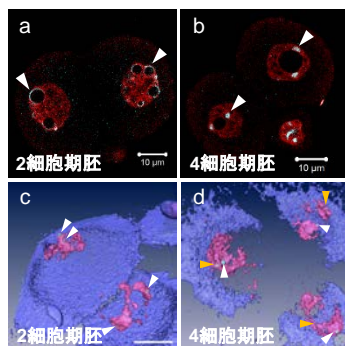
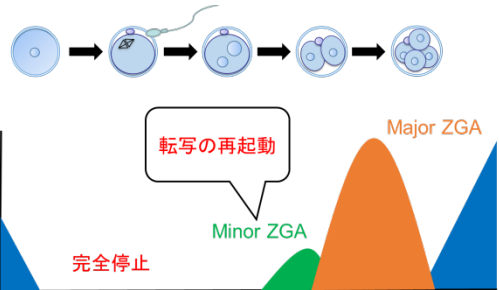


図2. マウス受精卵の初期卵割期における染色体の構造変換。[上段]ペリセントロメア領域(矢頭)の弛緩と凝集。[下段]核内の7番染色体テリトリーの配置と遺伝子座(矢頭)の動態。



Zernicka-Goetz et al., 2009を参考に作成

図3. マウス胚性ゲノムの活性化 (ZGA)

## ● 論文・特許等

### 【論文】

1. Visualization of the spatial arrangement of nuclear organization using three-dimensional in situ hybridization in early mouse embryos: A new “EASI-FISH chamber glass” for mammalian embryos. *J. Reprod. Dev.* Vol. 63, p167-174 (2017).
2. Competence of an artificial bent DNA as a transcriptional activator in the mouse ES cells. *Mol. Biol. Reports* Vol. 38, p37-47 (2011).
3. Silencing efficiency differs among tissues and endogenous micro RNA pathway is preserved in short hairpin RNA transgenic mice. *FEBS Lett.* Vol. 583, p213-218 (2009).

### 【特許】

1. 特許第3790268号:平成18年4月7日:有蹄類のEG細胞