



基礎生物学研究所



国立大学法人
総合研究大学院大学
SOKENDAI (THE GRADUATE UNIVERSITY FOR ADVANCED STUDIES)



金沢大学
KANAZAWA
UNIVERSITY

2017年1月27日

自然科学研究機構 基礎生物学研究所
総合研究大学院大学
金沢大学

動物と植物に共通の幹細胞化誘導因子の発見

【発表のポイント】

分化した体細胞を幹細胞へと変化させる、動物と植物で共通の遺伝子が発見された。

【発表概要】

動物も植物も、受精卵が分裂し、増えた細胞がいろいろな性質を持ち、特殊化（専門用語では分化）することで体ができあがります。一方、特殊化した細胞が受精卵のようにいろいろな性質の細胞を生み出せるように逆戻りすることもできます。ヒトを含む哺乳類では、できあがった細胞にいくつかの遺伝子を誘導する（*1）ことで、いろいろな性質を持った細胞を生み出すことのできる幹細胞（iPS細胞）（*2）に戻すことが可能であることがわかりました。一方、植物では、挿し木や葉挿し（*3）で見られるように、動物に比べ、簡単に、できあがった細胞を幹細胞に戻せることが知られていました。しかし、動物と植物はそれぞれ独立に進化してきたことから、それぞれ異なった仕組みで幹細胞が作られると考えられてきました。

基礎生物学研究所/総合研究大学院大学の李琛(リ チェン)大学院生、玉田洋介助教、長谷部光泰教授、名古屋大学の佐藤良勝特任講師、金沢大学の西山智明助教らを中心とした研究グループは、コケ植物ヒメツリガネゴケの低温ショックドメインタンパク質（Cold Shock Domain Protein: CSP : *4）遺伝子の進化を研究していたところ、予想外に、この遺伝子がヒメツリガネゴケの幹細胞化を誘導することを発見しました。さらに、哺乳類のiPS細胞誘導遺伝子の一つである *Lin28* と同じグループの遺伝子（専門用語では相同遺伝子）であることもわかりました。幹細胞化を誘導する、動物と植物に共通の遺伝子の初めての発見です。

今後は、CSP 遺伝子の機能を詳しく調べることによって、動物と植物の幹細胞形成の共通性と多様性が明らかになってくることが期待できます。また、どうして植物は動物よりも幹細胞化しやすいのかという、より根源的な疑問の解決にも寄与できるのではないかと考えています。

本研究は基礎生物学研究所/総合研究大学院大学、名古屋大学、金沢大学、西バージニア大学、デューク大学、台湾中央研究院との国際共同研究チームによる成果です。

本研究成果は2017年1月27日に国際学術誌“Nature Communications”（ネイチャー・コミュニケーションズ）に掲載されました。本研究はJST 戦略的創造研究推進事業 ERATO、科学研究費補助金、頭脳循環を加速する戦略的国際研究ネットワーク推進プログラムなどの支援のもと行われました。

【研究の背景】

幹細胞は細胞分裂によって、自分自身と同じ細胞と、自分自身とは異なった性質を持つ細

胞を作り出す能力を持った細胞です。幹細胞から生じた細胞は、特有の性質を持った細胞へと分化します。植物の茎や根の先端には幹細胞があり、自分自身を維持しながら、茎や葉、根になる分化細胞を作り出していきます。分化した細胞は分裂をせず、それぞれの役割に応じた働きをします。

分化した細胞をもう一度幹細胞に戻すこともできます。哺乳類では、近年可能になった誘導多能性幹細胞（iPS 細胞）が良い例です。一方、植物は容易に葉挿しや挿し木ができるように、動物よりも分化細胞が幹細胞化する能力が高いことが知られています。

これまで動物と植物の幹細胞形成の研究は独立に進んできました。その理由は共通の遺伝子や分子機構が見つからなかったからです。しかし、生物全般における幹細胞形成の共通原理が存在するのか、するならどんなものなのかを明らかにするためには、動物と植物の共通点を探ることが求められていました。

【研究の成果】

研究グループは植物の低温ショックドメインタンパク質（Cold Shock Domain Protein: CSP）遺伝子の進化に興味を持ち、コケ植物ヒメツリガネゴケの低温ショックドメインタンパク質遺伝子 *PpCSP1* がどこで働いているかを調べてみました。*PpCSP1* 遺伝子末端に蛍光タンパク質遺伝子を導入し発現解析を行ったところ、発生過程で生じる原系体幹細胞や原系体側枝始原幹細胞、茎葉体の葉細胞が原系体幹細胞へ変化する過程で *PpCSP1* タンパク質が蓄積していることを見つけました（図 1）。また、伝令 RNA の 3' 非翻訳領域（* 5）によって *PpCSP1* 伝令 RNA 量は負に制御されており、3' 領域を取り除くと *PpCSP1* タンパク質量が増加するとともに幹細胞化が促進されることがわかりました（図 2）。そして、*PpCSP1* とそれに近縁な 3 つの遺伝子の合計 4 つの遺伝子を欠失させると、幹細胞化が抑制されることがわかりました（図 3）。

さらに、遺伝子系統解析の結果、*PpCSP1* は哺乳類の幹細胞化を誘導する iPS 因子の一つである *Lin28* に最も近縁であることを発見しました（図 4）。iPS 細胞形成に京都大学の山中伸弥教授らは *Oct3/4*, *Sox2*, *Klf4*, *c-Myc* の 4 つの遺伝子（Takahashi and Yamanaka 2006 Cell）、米国ウィスコンシン大学の James Thomson 教授らは *Oct3/4*, *Sox2*, *Nanog*, *Lin28* の 4 つの遺伝子（Yu et al. 2007 Science）を用いており、*PpCSP1/Lin28* は動物と植物で共通に幹細胞化を誘導する遺伝子である可能性が浮上しました。一方、他の遺伝子（*Oct3/4*, *Sox2*, *Klf4*, *c-Myc*, *Nanog*）は我々がこれまで明らかにしてきたコケ植物ヒメツリガネゴケ（Rensing et al. 2008 Science）と小葉類イヌカタヒバ（Banks et al. 2011 Science）のゲノム（遺伝子の全体）に存在しないことから、動植物共通の幹細胞誘導因子は *CSP/Lin28* のみの可能性が高いこともわかりました。

Lin28 は *let-7* などのマイクロ RNA によって制御されていることが知られていますが、これらのマイクロ RNA はヒメツリガネゴケゲノムに見つかっていません。従って、*PpCSP1* と *Lin28* はともに幹細胞化に関わっていますが、その関わり方は違う可能性があります。

【今後の展望】

本研究から *PpCSP1/Lin28* が動植物共通の幹細胞誘導因子であることがわかりました。一方でマイクロ RNA による制御機構は異なっていることもわかりましたが、*PpCSP1* の 3' 末端非翻訳領域がどのような分子機構で *PpCSP1* を分解するのかはわかっていません。さらに、

*PpCSP1*がどのような遺伝子を制御するかを調べることによって、*PpCSP1*と *Lin28*に幹細胞化の制御機構について共通性があるのかが明らかとなり、生物に共通の幹細胞化機構の解明への糸口を見いだせるのではないかと考えています。

【図】

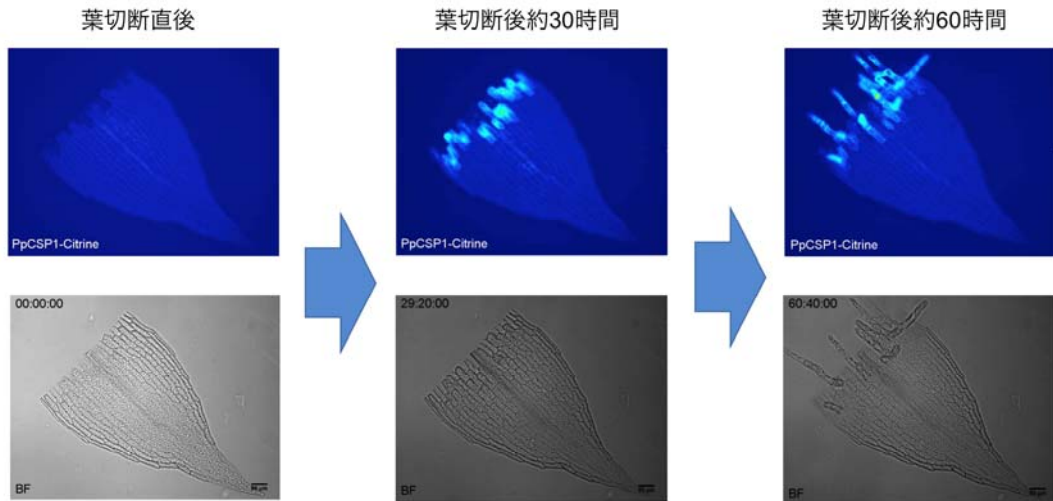


図1 葉の細胞が原系体頂端幹細胞に幹細胞化する過程で、*PpCSP1*に蛍光タンパク質をつないだ融合タンパク質が幹細胞化する細胞で発現し、原系体頂端幹細胞になった後も発現し続ける。

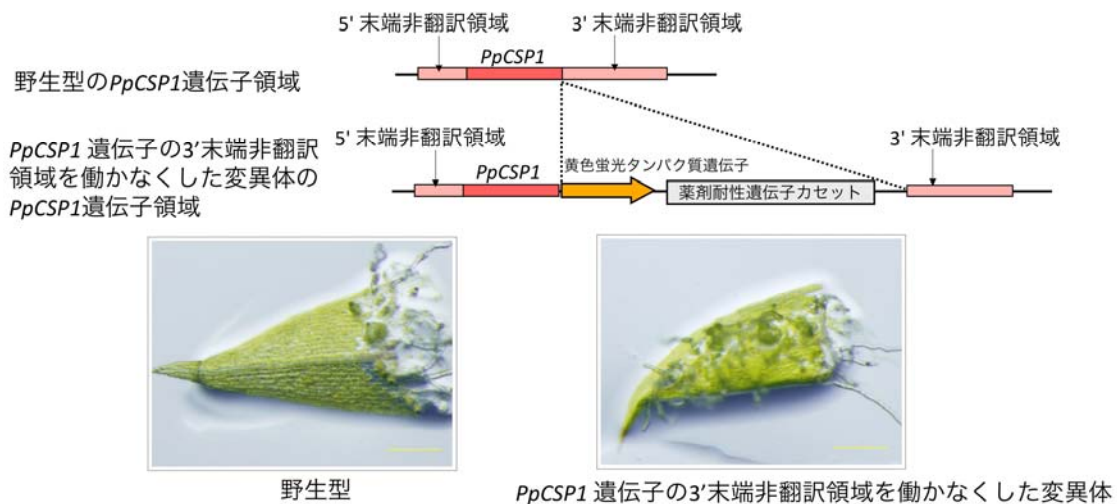


図2 *PpCSP1* 遺伝子 3' 末端非翻訳領域を *PpCSP1* から離して働かなくすると幹細胞化が促進される。別の実験から 3' 末端非翻訳領域に *PpCSP1* 遺伝子を分解する働きがあることがわかった。(黄色蛍光タンパク質遺伝子と薬剤耐性遺伝子カセットを相同組換えによって *PpCSP1* 翻訳領域と 3' 非翻訳領域の間に挿入すると、3' 末端非翻訳領域が *PpCSP1* 翻訳領域から離れて、*PpCSP1* 遺伝子を分解しなくなる。)

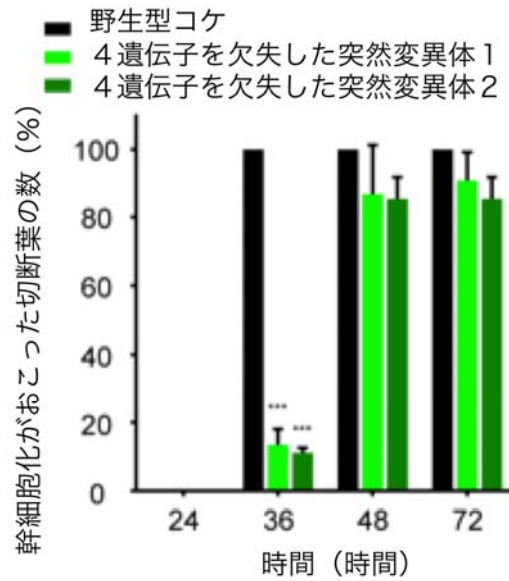


図3 ヒメツリガネゴケ茎葉体の葉をいくつか切断し、そのうちのどのくらいの割合で幹細胞化がおこるか調べた。PpCSP1ならびに近縁の3つの遺伝子の合計4遺伝子を欠失した突然変異体では36時間目で野生型と比べて統計的に有為な幹細胞化率が下がっている。しかし、48時間後以降になると野生型と区別できなくなる。

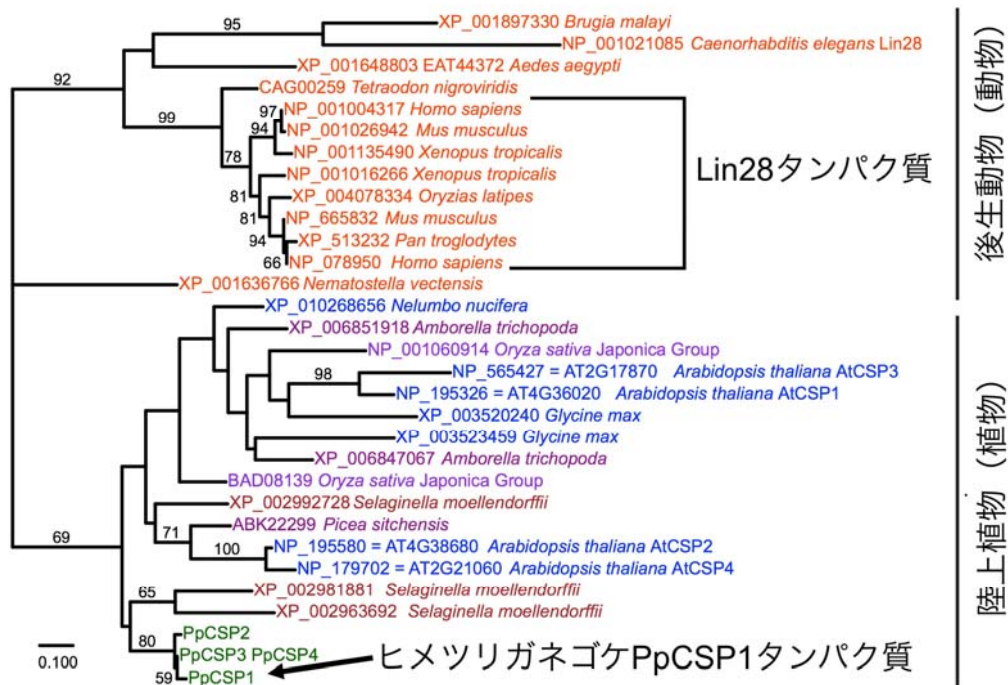


図4 動物の Lin28 遺伝子産物 (タンパク質) とヒメツリガネゴケ PpCSP ならびに関連遺伝子産物の系統樹。橙色は後生動物、青は真正双子葉類植物、ムラサキ色はそれ以外の被子植物、茶色は小葉類イヌカタヒバ、緑色はコケ植物ヒメツリガネゴケの遺伝子。

【用語説明】

* 1 「遺伝子を誘導する」

本来働いていない場所や時間に特定の遺伝子を働かせてやること。

* 2 「iPS細胞」

人工多能性幹細胞のこと。分化した体細胞が、いくつかの遺伝子を誘導されることによって、自分自身とともにいろいろな種類の分化する細胞を創り出す能力を持つように変化した細胞。

* 3 「挿し木」「葉挿し」

植物の枝や葉を土に挿しておく、切り口の細胞から幹細胞が形成され、幹細胞から新しい根や芽が作られる。農業や園芸などで汎用される。

* 4 「低温ショックドメインタンパク質」

もともとは大腸菌が低温にあったときに低温に順応するために作られるタンパク質として研究が進んだ。その後、温度変化への順応以外に、乾燥、塩などいろいろな環境変化によっても誘導されることがわかってきた。

* 5 「3' 末端非翻訳領域」

遺伝子が転写され伝令 RNA ができるが、伝令 RNA にはタンパク質に翻訳される部分と翻訳されない部分がある。伝令 RNA の前方を 5' 末端、後方を 3' 末端と呼ぶ。

【発表雑誌】

Nature Communications (ネイチャー・コミュニケーションズ) 2017年1月27日掲載

(日本時間1月27日19時)

論文タイトル: A Lin28 homolog reprograms differentiated cells to stem cells in the moss *Physcomitrella patens*

著者: Chen Li, Yusuke Sako, Akihiro Imai, Tomoaki Nishiyama, Kari Thompson, Minoru Kubo, Yuji Hiwatashi, Yukiko Kabeya, Dale Karlson, Shu-Hsing Wu, Masaki Ishikawa, Takashi Murata, Philip N. Benfey, Yoshikatsu Sato, Yosuke Tamada, and Mitsuyasu Hasebe

【研究グループ】

本研究は基礎生物学研究所/総合研究大学院大学の李琛(リ チェン)大学院生、玉田洋介助教、長谷部光泰教授、名古屋大学の佐藤良勝特任講師、金沢大学の西山智明助教を中心とし、西バージニア大学、デューク大学、台湾中央研究院との国際共同研究チームによる成果です。

【研究サポート】

本研究は戦略的創造研究推進事業 ERATO、科学研究費補助金、頭脳循環を加速する戦略的国際研究ネットワーク推進プログラムなどの支援のもと行われました。

【本研究に関するお問い合わせ先】

基礎生物学研究所 生物進化研究部門
総合研究大学院大学 生命科学研究科 基礎生物学専攻
教授 長谷部 光泰 (ハセベ ミツヤス)
TEL: 0564-55-7546
E-mail: mhasebe@nibb.ac.jp

【報道担当】

基礎生物学研究所 広報室
TEL: 0564-55-7628
FAX: 0564-55-7597
E-mail: press@nibb.ac.jp

総合研究大学院大学 広報社会連携室
TEL: 046-858-1590
E-mail: kouhou1@ml.soken.ac.jp

金沢大学 総務部広報室
TEL: 076-264-5024
E-mail: koho@adm.kanazawa-u.ac.jp