

# NILS SEMINAR

## システムアプローチによる 運動器の発生と疾患の解析

浅原 弘嗣先生

国立成育医療センター研究所

生物をして動物たらしめる運動器の重要な要素である関節軟骨と筋肉、さらにこれらパーツを繋ぎ、機能させるための靭帯、腱の発生分子メカニズムを解明するため、転写因子・転写コファクター約1,600遺伝子につき、多くの組織発生が著しく進むマウス胚E9.5, E10.5およびE11.5の3ポイントにおいて、全身を網羅し、空間解像度に優れるホールマウントインサイチュハイブリダイゼーションを行い、そのデータベース、EMBRYOSを構築し、これをもとに、筋、靭帯、軟骨を含む全身組織の遺伝子発現を分類した。

これを基盤として、まず筋分化に伴って発現する転写因子群のなかから、筋分化における役割の解析が報告されていなかった転写抑制因子Rp58に注目し、Rp58ノックアウトマウスおよびshRNAを用いたin vitroでの解析によりRp58が筋分化に必須の転写抑制因子であることを証明した。さらに、Rp58の上流で種間で保存された領域をルシフェラーゼレポーターにつないだコンストラクトを作成し、これに6,000遺伝子を共発現させる遺伝子導入ハイスループットスクリーニングを行うことで、MyoDが直接Rp58を制御することを同定した。さらに、ノックアウトマウスの筋組織及びshRNA導入C2C12細胞を用いたマイクロアレイで、Rp58のターゲット遺伝子の一つが筋分化抑制にはたらくId遺伝子であることを同定した(Dev Cell, 2009)。

この新しい筋分化制御パスウェイ(MyoD>Rp58>Ids)は、分化の進行において必須の「Id遺伝子の抑制」制御ネットワークを初めて明らかにしたものである。さらに、このシステム研究を軟骨、腱にも広げることで、各々の組織分化において、新しい分化制御メカニズムが明らかとなった。以上、システム研究の構築による、複数の組織の機能的な発生・再生メカニズムの解明にむけた戦略を紹介、議論したい。

平成22年2月12日(金曜日) 午後4時～5時  
2F 第一会議室

運動器疾患研究部 池田 (x5501)