

平成 22 年 5 月 13 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20700266
 研究課題名（和文） 初期胚発生のHoxを中心とした転写調節ネットワークのシステム進化解析
 研究課題名（英文） Systems evolutionary analysis on Hox transcription networks in the early embryonic development
 研究代表者
 荻島 創一（OGISHIMA SOICHI）
 東京医科歯科大学・難治疾患研究所・助教
 研究者番号：40447496

研究成果の概要（和文）: 初期胚発生のファイロティピック段階において、前後軸に沿った領域分化のマスター遺伝子 Hox を中心とした転写調節ネットワークの同定とその進化解析を行った。公共の遺伝子発現データベースから各発生段階・各組織で発現する遺伝子を取得し、これらの Hox 転写因子の転写上流解析等のバイオインフォマティクスの方法により、マウス、ホヤ、シヨウジョウバエの Hox 転写調節ネットワークを同定し、その比較解析を行った。

研究成果の概要（英文）: We identified Hox transcriptional networks which have key roles in regulating the patterning of the antero-posterior axis at phylotypic stage in a metazoan embryo. We conducted bioinformatics methods including promoter analysis on Hox regulating genes in each evolutionary stage and anatomical structure which were retrieved from public gene expression database. We then compared Hox transcriptional networks among mouse, sea squirt, and fruit fly.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：

1. 研究開始当初の背景

網羅的分子生物データの蓄積にともない、複雑な生命現象を、個々の遺伝子の部品としてのみならず、システムとして理解するシステム生物学が急速に進展している。このシステム生物学の視座は、個別の生命現象のみならず、生命の普遍的な体制のあり方に適用で

きる。すなわち、個々の遺伝子の変異とそれに基づく中立・選択進化としてではなく、遺伝子群が相互作用して機能するネットワークの複雑化の過程として生命進化を見る「システム進化」的な視座である。申請者は、研究協力者である東京医科歯科大学の田中博教授と共に、世界に先んじて 2003 年からこ

のシステム進化的な視座を提唱し、その基本原理の構築と進化解析に取り組んできた。国外でもシステム進化の提唱者が現れ[Koonin & Wolf 2006 Curr Opin Biotech, Medina 2005 PNAS]、申請者らは2006年に、提唱者のひとりである Medina 博士を日本に招聘して、システム進化生物学セミナーを開催している。システム進化研究は単なる進化研究ではなく、この数年間で急速に進展している合成生物学(Synthetic Biology)などの、生命システム工学の理論的基礎として、生命システムのグランドデザインを解明することが期待されており[Arkin 2007 ICBS]、今後、合成生物学と両輪となり進展してゆく新しい領域となる。申請者は、遺伝子型と表現型をつなぐ、時間発展する転写調節・遺伝子調節ネットワークである、発生システムの進化解析として、これまでに Hox クラスターの進化解析に取り組んできた。

2. 研究の目的

マウス、ホヤ、ショウジョウバエにおいて、ファイロティック段階における Hox の転写調節ネットワークを中心に、(1)初期胚発生の転写調節ネットワークの同定と(2)その比較によるシステム進化解析を行う。

3. 研究の方法

バイオインフォマティクスの方法により、まず、マウス、ホヤ、ショウジョウバエについて、ファイロティック段階における Hox の転写調節ネットワークの同定を行った。具体的には、以下のような手順で行った。

(1) 公共に公開されている *in situ* ハイブリダイゼーションや EST のデータなどの発生過程の遺伝子発現のデータベースから、各発生段階・各組織で発現している遺伝子を取得した。

(2) (1)で取得した遺伝子について Hox 転写因子の転写上流解析を行った。

(3)文献での共起関係の解析、転写因子結合サイトの進化的保存性の解析を行い、Hox の転写調節ネットワークを同定した。

(4) 既知の転写調節ネットワークにより、(3)で得られた転写調節ネットワークを評価した。

以上のように得られたマウス、ホヤ、ショウジョウバエの Hox 転写調節ネットワークについて、ネットワーク 3D 可視化アプリケーションである BioCichlid を開発して可視化し、あるいはネットワーク指標やネットワークモチーフにより比較解析を行った。

4. 研究成果

(1) マウス、ホヤ、ショウジョウバエの Hox の転写調節ネットワークの同定

上述の研究の方法により、バイオインフォ

マティクスの方法により、マウス、ホヤ、ショウジョウバエの Hox の転写調節ネットワークを同定した。この同定方法の有効性は、理化学研究所の近藤隆ユニット長と共に、マウスの味蕾の発生を制御する転写調節ネットワークを同定、Hes1 がマスター因子であることを突き止め、*in vivo* での確認に成功したことで示し、PLoS Genetics 誌にその成果を発表した。同定した Hox の転写調節ネットワークについて、文献で報告されている既知の転写調節関係を調べ、検証した。

(2) Hox の転写調節ネットワークの可視化と比較解析

こうして得られた Hox の転写調節ネットワークについて、発生ステージに沿って階層的に 3D で可視化するためのアプリケーションとして我々が開発した BioCichlid を利用して可視化し、マウス、ホヤ、ショウジョウバエの 3 生物種間で、そのネットワークを比較解析した。こうして得られた最終成果は生物進化の国際学会である European Society for Evolutionary Biology 2009 において発表した。

本研究課題により、発生の転写調節ネットワークのバイオインフォマティクスの方法による同定方法を開発し、PLoS Genetics 誌に発表し、国際的に高い評価を得た。開発したこの方法を用いて、マウス、ホヤ、ショウジョウバエのファイロティック段階における Hox の転写調節ネットワークを同定した。また、これらの転写調節ネットワークの、3D 可視化は Bioinformatics 誌に発表し、国際的に高い評価を得たばかりでなく、クラスター係数や媒介中心性などのネットワーク指標による比較、ネットワークモチーフの抽出による比較などを行い、システム進化の方法論の確立を行った。本研究課題の成果が、今後、合成生物学(Synthetic Biology)などの生命システム工学の理論的基礎となることが期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

Ota MS, Kaneko Y, Kondo K, Ogishima S, Tanaka H, Eto K, Kondo T. † (2009) Combined *in silico* and *in vivo* analyses reveal role of Hes1 in taste cell differentiation. PLoS Genetics 5(4): e1000443. [査読有]

Ishiwata RR, Morioka MS, Ogishima S †, Tanaka H. (2009) BioCichlid: central dogma-based 3D visualization system of time-course microarray data on a hierarchical biological network. Bioinformatics 25(4):543-4.

なし

〔学会発表〕(計5件)

Ogishima S, Tanaka H. (2009) Systems evolutionary analysis on the putative Hox transcriptional networks. European Society for Evolutionary Biology 2009 (Aug 25 2009, Politecnico di Torino, Italy).

Ogishima S, Tanaka H. (2009) Preliminary analysis on systems evolution of the putative Hox transcriptional network. OWECS 2009 (Dec 8 2009, OIST, Okinawa)

Ogishima S, Tanaka H. (2008) Preliminary analysis on systems constraints in the putative Hox transcriptional network. 2nd meeting of Euro EvoDevo (Jul 31 2008, Ghent University, Belgium)

Ogishima S, Tanaka H. (2008) Systems biology and evolution: toward understanding of the grand design of biological systems. BIOQUANT iBioS Meeting (May 27 2008, Heidelberg University, Germany)

Ogishima S, Tanaka H. (2008) Systems biology and evolution: toward understanding of the grand design of biological systems. Bioinformatik-Kolloquium (Jul 14 2008, Goettingen University, Germany)

〔図書〕(計2件)

オープンバイオ研究会(編), 片山俊明, 荒川和晴, 二階堂愛, 荻島創一, 田中伸也, 中尾光輝 (2008) オープンソースで学ぶバイオインフォマティクス. 東京電機大学出版局.

藤淵航(編), 堀本勝久(編), 荻島創一ほか (2008) マイクロアレイデータ統計解析プロトコール. 羊土社.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

該当なし

取得状況(計0件)

該当なし

〔その他〕

該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

荻島 創一 (OGISHIMA SOICHI)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・助教
研究者番号: 40447496

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者