

【基盤研究(S)】

生物系(生物学)



研究課題名 再生原理の理解にもとづいて四肢再生を惹起する

学習院大学・理学部・教授

あがた きよかず
阿形 清和

研究課題番号: 16H06376 研究者番号: 70167831

研究分野: 生物学

キーワード: 発生・分化、器官形成、再生、エピゲノム、ゲノム編集

【研究の背景・目的】

形のあるものには座標のシステムがあり、再生過程では座標の端を作ってから(先端化)、残っている部分との途中の座標を作り直すことで(インターカレーション)元の形を再生していることを示唆してきた(文献1)。それらの再生原理にもとづいて、再生できない動物が再生のどのステップで止まっているかを明らかにし、止まっているステップを乗り越えることで、失った再生能力を惹起させることに成功してきた(文献2-4)。

イモリは変態後も四肢再生能力を維持するのに対し、カエルは変態後に四肢再生能力を失いスパイク状の構造しか再生できない。これは再生の第一段階の<先端化>は行われるが、第二段階の<インターカレーション>が遂行されないためと考えられる。すなわち先端化のFGFシグナルは機能するものの、インターカレーションを引き起こすためのShhとFGFシグナルとのポジティブ・フィードバックが形成されないためと考えられた。

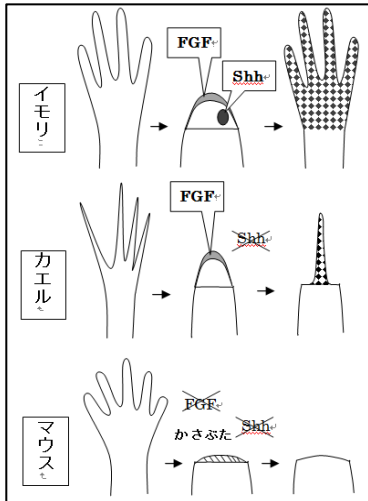


図1. イモリとカエルとマウスの再生能の違いを分子レベルで理解する

本研究では、カエルを遺伝子操作することで変態後もShhシグナルを活性化させて完全な四肢再生を惹起することに挑戦し、さらには、マウスにおいても四肢切断後に先端化とインターカレーションを引き起こすことで四肢再生を惹起することにチャレンジする。

【研究の方法】

アフリカツメガエルで四肢再生を惹起させるために、まずはShh遺伝子が変態後のカエルの再生芽で発現しなくなる理由を明らかにする。そのために、Shh遺伝子の四肢特異的なエンハンサー(MFCS1)が変態後に機能しなくなる理由を調べる。具体的には、

①変態後にエピジェネティックな修飾を受ける可能性と、②変態後にFGF/ERKシグナルとShhシグナルのクロストークが何処かで遮断される可能性があり、イモリとカエルのMFCS1を詳細に比較することでその理由を明らかにする。その上で、変態後の四肢再生芽でShh遺伝子が発現できるようにした遺伝子操作カエルを作成し、四肢再生を惹起させる。また、マウスについても、FGF/ERKシグナルを外科的に活性化した後、カエルと同じ戦略を用いてShh遺伝子を活性化し四肢再生へ挑戦する。

【期待される成果と意義】

本研究によって変態後のカエルで四肢再生が惹起され、マウスで四肢再生がどのステップでとまっているかが明らかになれば、再生医療の新たな方向性を示し、大きなインパクトをもたらされる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Unifying principles of regeneration I: epimorphosis versus morphallaxis. K. Agata, Y. Saito and E. Nakajima *Dev. Growth Differ.*, 49, 73-78 (2007)
2. The molecular logic for planarian regeneration along the anterior-posterior axis. Y. Umesono, J. Tasaki, S. Yazawa, K. Itomi, O. Nishimura, Y. Tabata, F. Son, N. Suzuki, R. Araki, M. Abe and K. Agata *Nature*, 500, 73-76 (2013)
3. Reintegration of the regenerated and the remaining tissues during joint regeneration in newts, *Cynops pyrrhogaster*. R. Tsutsumi, T. Inoue, S. Yamada and K. Agata *Regeneration*, 2, 26-36 (2015)
4. Functional joint regeneration is achieved using reintegration mechanism in *Xenopus laevis*. R. Tsutsumi, S. Yamada and K. Agata *Regeneration*, 3, 26-38 (2016)

【研究期間と研究経費】

平成28年度-32年度 136,800千円

【ホームページ等】

http://www.gakushuin.ac.jp/univ/sci/bio/laboratory/detail_agata/theme.html