

平成 21 年 4 月 13 日現在

研究種目：学術創成研究費

研究期間：2006～2010

課題番号：18GS0313

研究課題名（和文）器官サイズ制御の分子基盤 補償作用の分子遺伝学的解明

研究課題名（英文）Molecular basis of regulation of organ size

----Molecular genetic approaches to reveal mechanisms of compensation

研究代表者

塚谷 裕一（TSUKAYA HIROKAZU）

東京大学・大学院理学系研究科・教授

研究者番号：90260512

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・発生生物学（5806）

キーワード：器官サイズ、発生・分化、葉、補償作用

## 1. 研究計画の概要

器官サイズの制御の理解は基礎生物学的にも、また医学的にも重要な解明課題である。近年の研究の成果から、器官レベルの制御は、細胞レベルの制御の単純な積み重ねではないことが、明らかとなってきた。例えば植物の葉においては、細胞周期の制御に異常を与え、細胞の供給が低下した状態にしても、葉のサイズは、細胞数の減少から計算されるほどには減少しない。これは、原因不明の細胞肥大が異常に亢進して、細胞数の減少を相殺するからである。これは一方向性で、逆の現象は起きない。そこでこれを私たちは補償作用(compensation)と名付けた。本研究計画はこれを重要な視点として、細胞間相互作用に基づく器官レベル制御システムを、分子レベルで解明しようとするものである。そのため5年間の短期集中的解析を進め、以下の各項目について明らかにする計画とした。

- (1) まず補償作用と呼ばれる現象を支える個々の遺伝子群を同定する。そのことを通じて、補償作用を支える分子基盤とその遺伝ネットワークを解明する。
- (2) 葉原基での細胞の分裂と伸長をリンクさせる分子基盤を明らかにする。
- (3) 同時に、補償作用の惹起を指標として、器官レベルでの細胞数（細胞増殖活性）のモニタリングシステムを解明する。すなわち、器官レベルでの細胞数が、どのようにモニターされているのかを解明する。

## 2. 研究の進捗状況

現在までの主要な成果として、以下の諸点について明らかにし、国際誌に発表した。

- (1) 補償作用を誘発する変異体を新たに複

数同定し、解析した結果として、それらに見られる細胞肥大は、細胞分裂過程との間の非共役によるものではなく、積極的な体積増加であることを確認した。また遺伝子変異の種類によって、補償作用にいたる細胞伸長過程の変化パターンには、複数の型が存在することを示した(Ferjani et al. 2007)。

- (2) 補償作用をもたらす細胞肥大は、通常の発生過程において葉の細胞体積制御を司っている経路群のうちの一部の昂進に依っており、しかも細胞分裂制御系との間のリンクのポイントは、その伸長制御経路の中の、特定のステップより下流であることを明らかにした(Fujikura et al. 2007)。

- (3) ゲノム倍数性と葉のサイズ制御との間に、未知の経路があることを示し(Breuer et al. 2007)、“high ploidy syndrome”の存在と共に、未解明の課題として指摘した(Tsukaya 2008)。

- (4) 通常の補償作用とは逆に、細胞体積が減少し細胞数が増加するタイプの変異体を解析し、原因遺伝子群をクローニングした結果、植物個体の中で、特定の葉位に特定の細胞数・細胞サイズを規定するシステムを新たに解明した(Usami et al. 2009)。

- (5) 補償作用を引き起こす条件として、細胞増殖がある一定のレベルの閾値を超えて低下することが必要であることを明らかとし、またそのような低下をもたらす原因遺伝子として *OLI* 遺伝子をクローニングした(Fujikura et al. 2009)。

- (6) また 2008 度は海外の一流の関連分野の研究者を多数招聘し、国際ワークショップの開催を通じて、この研究ジャンルの定着と発展を促した。また国際共同研究計画を複数結

ぶことができた。ここ2年間ほどの間に、葉における「補償作用 compensation」への言及のある論文は急増している。

### 3. 現在までの達成度

#### おおむね順調に進展している。

当初予定にほぼ沿った形で、順調に成果が上がっており、補償作用の基本的な性質、条件が明らかになった。またより深化した解析に向けての、キメラ誘導系などの諸ツールの開発も、順調に進んでいる。

それに加えて、研究計画当初に定義した「補償作用」とは逆の、「逆補償」と仮に呼んでいたタイプの現象について解析を進めた結果、思いがけないことに、植物の齢に応じて葉の形・サイズが変化する「heteroblasty」の制御機構について、全くこれまでにない新たな知見を得ることができた (Usami et al. 2009)。これは、もともとの研究計画が、単一の葉の中での細胞分裂と細胞伸長の統合という視点に立っていたものに対し、これをさらに発展拡張し、1つの葉の中のみならず、植物個体として、そのそれぞれの位置に着ける葉の形態形成をどう制御しているか、というより大きな課題の解明に至ったものである。その点、当初想定を越えて「統合系」の解明に踏み込むことができたと自負している。

### 4. 今後の研究の推進方策

昨年度までに、補償作用の解明のための基盤となる細胞分裂や細胞伸長の、それぞれの変異体コレクションの確立と、それをもとにした制御系遺伝子のクローニング、制御系の遺伝的相関の同定、統合システムの理解のための Cre/Lox 系を使ったキメラ誘導系の確立、マイクロアレイ解析に基づく関連因子の同定、細胞サイズ変異体群の倍数体シリーズの確立、また単面葉という従来の理解では説明のできないタイプの葉形態形成についての分子遺伝学的データの取得等が順調に進行し、昨年度後半から、それぞれの個別サブテーマについての論文も、半定期的に公刊発表を続けられるような状態に入ることができた。

今年度以降は、これらの基盤を利用して、当初計画通り、補償作用とリボソーム関連機能との関係、細胞基本機能と補償作用との関連、ゲノム倍数性と細胞体積調節との関連、補償作用の細胞自律性の検証とその分子メカニズムの解明、従来知られていた葉のサイズ制御系と根本的に異なる制御系の解明、単面葉の制御系の解明を中心に進める。そのことにより、いよいよ各個別のパーツとしてのサブテーマ間の関連性を明らかにする「統合系」の正体を解明する。

また昨年度に招聘した海外の関連分野の

一流の研究者との交流を通じ、この日本発の新たな研究ジャンルが、さらに国際的に発展し定着することを目指す。今年度には、そのことを期した総説特集号を、国際誌に組むことを予定している。ちなみにここ1年の間に、補償作用について言及し、私たちの研究を引用して議論する論文は、欧米からも次々と出るようになってきた。今後、国際会議等での活動や論文公刊を通じ、この分野の興隆をさらに促進する。

### 5. 代表的な研究成果

(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17件)

1) Usami T, Horiguchi G, Yano S and Tsukaya H (2009) The *more and smaller cells* mutants of *Arabidopsis thaliana* identify novel roles for *SQUAMOSA PROMOTER BINDING PROTEIN-LIKE* genes in the control of heteroblasty. *Development* **136**: 955-964. (査読有)

2) Fujikura, U., Horiguchi, G, Ponce, M.R., Micol, J.L., Tsukaya, H. (2009) Coordination of cell proliferation and cell expansion mediated by ribosome-related processes in the leaves of *Arabidopsis thaliana*. *Plant J.* (in press) (査読有)

3) Tsukaya, H. (2008) Controlling size in multicellular organs: Focus on the leaf. *PLoS Biology* **6**: 1373-1376 (査読有)

4) Breuer, C., Stacey, N.J., Roberts, G., West, C.E., Zhao, Y., Chory, J., Tsukaya, H., Azumi, Y., Maxwell, A., Roberts, K., and Sugimoto-Shirasu, K. (2007) Arabidopsis BIN4, a novel component of the plant DNA topoisomerase VI complex, promotes organ growth by endoreduplication. *Plant Cell* **19**: 3655-3668. (査読有)

5) Ferjani, A., Satoshi, Y., Horiguchi, G., and Tsukaya, H. (2007) Analysis of leaf development in fugu mutants of *Arabidopsis thaliana* reveals three compensation modes that modulate cell expansion in determinate organs. *Plant Physiol.* **144**: 988-999. (査読有)

[学会発表](計57件)

[図書](計4件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]なし