

両生類研究センター特別セミナー

進化的に保存された再生エンハンサーの 活性化メカニズム

越智 陽城 博士

山形大医学部 メディカルサイエンス推進研究所 准教授

2020年11月17日(火) 12:30 ~ 13:45

Teams オンライン開催 ([URL](#))

両生類はヒトと比べると高い再生性能を持ち、大きな損傷を受けても機能的な組織を再構築することができる。近年の発生再生学的研究やゲノム科学的研究により、組織再生では胚発生で使われた発生制御遺伝子が再利用されること、発生制御遺伝子の種類、数、その機能は、進化的に保存されていることが示されている。ゆえに、再生メカニズムや脊椎動物間の再生能の差の要因を知るには、損傷後に発生制御遺伝子を再発現させるメカニズムとその種差を理解する必要がある。しかしながら、再生で使う調節配列そのものが種間で異なるのか、同じ調節配列を持ちながらも活性化メカニズムが異なるのかなど、その実体はわかっていなかった。これに対して我々は、両生類の腎尿細管再生をモデルとして、再生過程で活性化するエンハンサーのスクリーニングを行い、Lhx1 遺伝子の発現を誘導する再生特異的なエンハンサーを同定、その活性化には Arid3a 転写因子複合体が、H3K9me3 を脱メチル化することが重要であることを見出した。さらに、損傷を与えた腎尿細管細胞に Arid3a を発現させたところ、部分的ながら再生の促進に成功した。一方、この研究では腎形成遺伝子 Lhx1 の近傍の 300 kbp に存在する保存非コード DNA 領域のみをエンハンサーの候補として着目しており、腎尿細管の再生中に起こる全ゲノムレベルでの変化を捉えられておらず、個体内で損傷組織を完全な再生へと導くメカニズムの理解には至っていない。我々は、再生中に起こる全ゲノムレベルでの変化からその理解に迫ることを目的として、損傷前、再生中、再生後の組織を用いて、ATAC-seq とヒストン修飾の Chip-seq による全ゲノムレベルでの再生エンハンサー候補の抽出と、転写因子結合モチーフ解析による活性化因子の探索を行った。結果、新規の再生エンハンサー活性化因子を見出した。また、新規活性化因子と Arid3a を共発現する細胞は個体再生の鍵となる細胞である可能性が高く、シングルセル RNA-seq によるプロファイリングを進めている。本セミナーでは、Arid3a と新規因子による再生エンハンサーの活性化メカニズムについて議論したい。

- Suzuki N and Ochi H, Regeneration enhancers: A clue to reactivation of developmental genes. *Dev Growth Differ*, 2020, 62(5):343-354
- Suzuki N et. al., Arid3a regulates nephric tubule regeneration via evolutionarily conserved regeneration signal-response enhancers. *eLife*, pii: e43186., 2019

連絡先：両生類研究センター・鈴木 誠 (内線 5284) makotos@hiroshima-u.ac.jp

本セミナーは、統合生命科学研究科セミナーとして、プログラム共同セミナーの対象です。