

細胞はどのようにして非対称に分裂するか？
－細胞運命の切り替えを行う転写調節複合体－
澤 齊
(理化学研究所・発生再生科学総合研究センター)

1. 研究のねらい

分裂して生じた娘細胞が異なる運命をたどる非対称細胞分裂は、生物の発生の際、細胞の多様性を生み出す基本的な機構である。しかし、細胞系譜が分からなければ、分裂が非対称であるか判断できないため、非対称分裂の研究は特に高等動物においては進んでいない。細胞系譜が明らかにされている線虫 *C. elegans* を用い、非対称分裂に関与する遺伝子を同定し、その機構を明らかにする。

2. 研究成果と考察

(1) 非対称分裂が異常になる変異体の同定

C. elegans の胚発生後に起こるいくつかの細胞 (T細胞など) の非対称分裂は、LIN-44/Wnt とその受容体 LIN-17/Frizzled によって制御されている。LIN-44 は T細胞の後方で発現しており、LIN-44 によって T細胞の片側 (後ろ側) で LIN-17 受容体が活性化され、その結果、細胞内に極性が生まれ、分裂が非対称になると考えられている。T細胞の場合、野生型では前側の娘細胞 (T.a) からは表皮細胞が、後ろ側の娘細胞 (T.p) からは神経系の細胞が作られるが、*lin-17* 変異体では分裂の非対称性が失われどちらの細胞も表皮細胞を作る。非対称分裂に関与する新たな遺伝子を同定するために、*lin-17* 変異体のように T細胞から表皮細胞のみが作られる変異体をスクリーニングした。その結果 *psa-1* から *psa-12* と名付けた 12 種類の異なる遺伝子の変異体を同定することに成功した。

(2) 非対称分裂は酵母から線虫まで保存されている。

新たに同定した *psa-1* と *psa-4* 遺伝子をクローニングしたところ、SWI/SNF 複合体の構成因子をコードしていた。SWI/SNF 複合体はクロマチン構造のリモデリングを行う転写調節複合体である。温度感受性変異体を用いた温度シフト実験から、*psa-1* と *psa-4* 遺伝子が T細胞の分裂中、おそらく終期 (telophase) に必要なことがわかった。このことから、T細胞の非対称分裂の終期に、片側 (T.p) の娘細胞でのみ SWI/SNF 複合体が働き、クロマチン構造を変換することによって、娘細胞間の違いが生じていると考えられる。また、SWI/SNF 複合体は酵母においても、非対称分裂に関与していることが知られている。酵母の場合にも、分裂の終期に片側の細胞 (母細胞) でのみ SWI/SNF が *HO* と呼ばれる遺伝子を活性化するため、非対称な運命が作られる。以上の結果、非対称分裂の機構が酵母から多細胞生物である *C. elegans* まで保存されていることが明らかになった。T細胞の分裂を制御する Wnt シグナルと、SWI/SNF がどのような関係にあるのか、今後解明する必要がある。

(3) 転写 Mediator 複合体は細胞運命のスイッチとして機能する。

psa-6 と *psa-7* 遺伝子は、Mediator と呼ばれる転写調節複合体の構成因子をコードしていた。Mediator は、in vitro の転写系で、いくつかの配列特異的転写因子の活性を RNA ポリメラーゼに伝える巨大な複合体であり、20 以上もの構成因子から成る。しかし、その in vivo での機能はほとんどわかっていない。*psa-7* 変異体は T細胞の分裂異常に加えて、Pn.p 細胞の融合の異常という、やはり Wnt シグナルに関連した表現型を示すので、Mediator は PSA-7 を介して、Wnt シグナルの下流で転写調節を行っていると考えられる。また、*psa-6*、*psa-7* 変異体では vulva (陰門) が過剰

に作られる。vulvaの形成はRasとNotchのシグナル経路によって制御されている。これらのシグナル経路によって、vulvaを作る前駆細胞が1°、2°、3°と呼ばれる三種類の細胞運命を選択する。Rasシグナルは主に1°の運命を、Notchシグナルは2°の運命を誘導する。 *psa-7*変異体では2°の運命が過剰に誘導されることがわかり、*psa-7*がnotchシグナルの下流で働いていることが示唆される。また、Mediatorの別の構成因子であるSUR-2は、Rasシグナルの下流で働いていることが知られている。*psa-6*、*psa-7*変異体ではvulvaが過剰に作られるのに対し、*sur-2*変異体ではvulvaが形成されない。さらに別の構成因子Med6の変異は、*let-60/ras*の機能獲得型変異および*lin-12/notch*の機能獲得型変異の両方を抑圧することがわかった。以上の結果、vulvaの形成の際、RasとNotchのシグナルが、Mediator複合体で統合されて、三種類の細胞運命が選択されることが明らかになった。このように、Mediator複合体はあたかもコンピューターのように、様々なシグナルや転写因子の情報を統合して、転写を調節していると考えられる。

3. 主な論文

1. Rocheleau, C. E., Yasuda, J., Shin, T. H., Lin, R., Sawa, H., Okano, H., Priess, J. R., Davis, R. J., and Mello, C. C. (1999). WRM-1 activates the LIT-1 protein kinase to transduce anterior/posterior polarity signals in *C. elegans*. *Cell* 97, 717-726.
2. Sawa, H., Kouike, H., and Okano, H. (2000). Components of the SWI/SNF complex are required for asymmetric cell division in *C. elegans*. *Mol. Cell* 6, 617-624.