

第481回 発生研セミナー

【日時】 2月6日（火） 17:00~18:00

【会場】 発生医学研究所 1階カンファレンス室 + Zoom

【演題】 シングルセル解析を用いたハイスループット遺伝子発現スクリーニング
による肝細胞の成熟分化制御因子の同定

【講師】 太口 敦博

Max Planck Institute for Molecular Genetics
Department of Genome Regulation
Postdoctoral fellow

【要旨】

発生初期の系譜決定に関わるシグナル因子・転写制御因子の概要が明らかになったことで、多能性幹細胞や体細胞から任意の系譜の細胞を分化誘導や分化転換によって導出することが可能になった。私はこれまでに多能性幹細胞から腎臓を構成する前駆細胞群への分化誘導に必要なシグナル因子群を同定し、発生中期相当の腎臓原基の高次構造（腎オルガノイド）がインビトロで再現できることを報告してきた (Taguchi et al. Cell Stem Cell 2014 & 2017)。しかし、これらの系譜決定因子によって誘導される組織は往々にして胎児期の遺伝子発現プロファイルを有しており、成体組織の成熟した機能を発揮できない。

近年オルガノイド領域ではホルモンや代謝産物など全身性に働くシグナル因子を用いた成熟分化誘導が盛んに試みられているが、未だその全貌は明らかでない。そこで、私はマウス肝臓細胞を題材に、成熟分化過程で機能分子の発現制御に関与すると考えられる、発生後期に発現が上昇する転写制御因子群に着目した。多数の候補因子の機能を網羅的に調べるために、dCas9-activationシステムによるプール型ライブラリーを用いた強制発現と、シングルセルトランスクリプトーム解析を行い、薬物代謝酵素群の活性化および胎児型遺伝子の抑制に寄与する転写制御因子を同定した。興味深いことに、これまで一般的に肝細胞分化に使用されてきたシグナル因子群ではこれらの転写制御因子の発現を効果的に誘導することができなかったことから、肝臓の成熟分化誘導における主要な欠落因子の一部であることが示唆された。

本セミナーではシングルセルをリードアウトとした次世代型ハイスループットスクリーニングの転写ネットワーク解析における有用性と課題、そして機能的組織の誘導に向けた今後の展望について議論する。

【連絡先】 熊本大学 発生医学研究所 腎臓発生分野 西中村 隆一（内線：6615）