

平成 25 年 9 月 25 日

東京工業大学広報センター長
大 谷 清

遺伝子発現を光で自在にコントロールする新技術を開発

—生物個体の発生を光で時空間制御—

【要 点】

- 多細胞生物の形態形成を、光の ON/OFF で時空間制御することが可能に
- 今まで解析が困難であった神経発生や代謝調節などに関わる遺伝子の解析が容易に

【概 要】

東京工業大学バイオ研究基盤支援総合センター兼地球生命研究所の増田真二准教授、生命理工学研究科の田中幹子准教授らは、遺伝子発現（用語 1）を光で自在に調節する新技術「ピッコロ（PICCORO）」を開発し、ゼブラフィッシュの尻尾の形成を光の ON/OFF で制御することに成功した。この技術により、今まで解析が困難だった神経発生や代謝調節などに関わる遺伝子の解析が飛躍的に進むと期待される。

増田准教授らが開発したピッコロは、細菌由来の光受容体タンパク質（用語 2）を、任意の転写因子タンパク質（用語 3）と光依存的に相互作用させ、その転写因子タンパク質が調節する遺伝子発現を、光で自在に制御する方法である。

遺伝子発現を人工的に制御する技術は、さまざまな生命科学の研究に必須だが、現在、広く使われている薬剤や熱処理に依存した方法では、一度 ON にした遺伝子発現を OFF にすることや局所的に発現を誘導することが難しい点が問題だった。

この研究成果は米国化学会誌 ACS Chemical Biology（エーシーエス ケミカルバイオロジー）誌のオンライン版に 9 月 24 日付けで発表された。

●研究の背景と経緯

遺伝子発現は、生命現象の根幹をなす反応であり、その反応機構の解明と応用は、生命科学の中心的課題である。これまでに、主として薬剤添加による遺伝子発現誘導システムが構築され、それらは多くの分野でなくてはならない実験手法として頻繁に用いられている。しかし誘導した遺伝子発現を OFF にする技術や、局所的に発現を誘導できるシステムの構築が、特に発生生物学（用語 4）の分野で望まれていたが、いまだ実用化レベルには至っていなかった。

増田准教授らは、シアノバクテリア（用語 5）と呼ばれる光合成細菌から青色光受容体タンパク質「PixD」を発見し、その機能解析を進めてきた。PixD は、別のタンパク質「PixE」と光依存的に相互作用（暗所で結合し、光をあてると離れる）することで、光シグナルを下流へ伝えることを明らかにした。具体的には、光受容体 PixD は、光の色と強さを認識し、その光シグナルを PixE に伝え、最終的にシアノバクテリアが光の方向へ移動する生理現象をコントロールすることを明らかにした。この光受容体 PixD の性質を利用すれば、光依存的に任意の転写因子の機能を制御できるのではないかと考え、以下の研究開発を進めた。

●研究内容

まず、光受容体 PixD が結合する PixE の最小領域を決定した。次に、PixD が結合する PixE の最小領域を、ゼブラフィッシュの尻尾の形成を制御する転写因子に融合させた。すると、その組換え転写因子は、試験管内で、光依存的に PixD と相互作用するようになった。

通常、転写因子は、数個が集合した状態で機能する。そのため、PixD が転写因子に結合すると、転写因子の集合体形成が阻害され、結果的に転写調節能を失うことがわかった（図 1）。すなわち、PixD が存在する条件下において、この転写因子は、PixD と複合体を形成するため転写調節能を失い、照射下では、PixD がはずれ、再び転写調節能を回復すると考えられた。

この現象を生体内で確認するため、増田准教授らは、光受容体 PixD を発現するゼブラフィッシュを作成し、その中で、上記転写因子の機能が光で調節できるのかを調べた。すると、尻尾の形成が光の有無で変化することが確認され、実際にこの系が生体内で働きうることが示された。光受容体 PixD を用いたこの技術を、ピッコロ（PICCORO: PixD complex-dependent control）と名付けた。

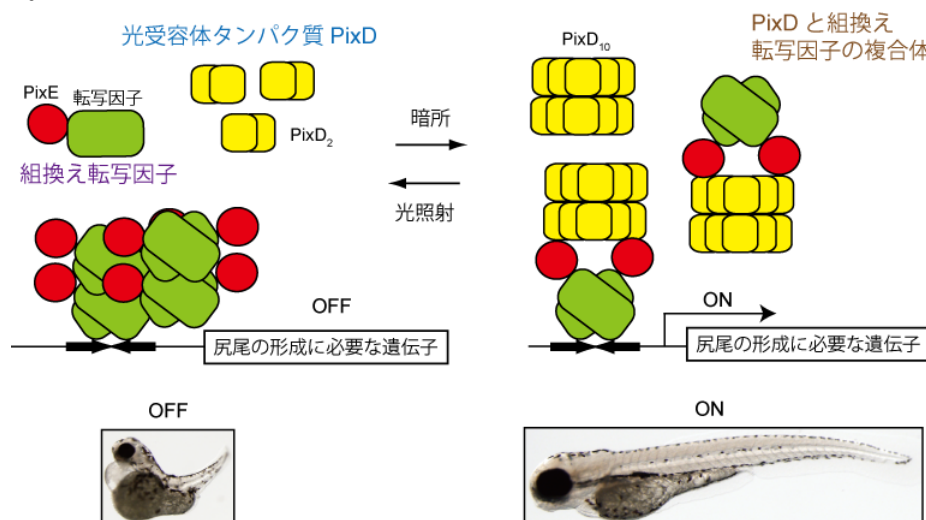


図 1：光依存型転写制御システム、“ピッコロ”の模式図。
ゼブラフィッシュの尻尾の形成を光の ON/OFF で制御できた。

●今後の展開

原理的に、ピッコロ法はいかなる転写因子にも応用可能で、今後、さまざまな生命科学研究に用いられることが期待される。特に、タンパク質の相互作用により遺伝子発現誘導のスイッチングが可能なこの技術は、DNA や RNA を打ち込むことで達成させていた従来の方法と異なり、個体発生のいかなる段階でも遺伝子発現を ON/OFF することができる。これにより、今まで解析が困難であった神経発生や代謝調節などに関わる遺伝子の解析が進むと期待される。

【用語説明】

- (注1) 遺伝子発現：遺伝情報からタンパク質が作り出される過程を指す。すなわち、遺伝子の実体 DNA から RNA が合成され、RNA からタンパク質が作られる一連の過程を指す。
- (注2) 光受容体：光を受容し、それを生物学的なシグナルに変換するタンパク質の総称。
- (注3) 転写因子：DNA に特異的に結合するタンパク質で、DNA の遺伝情報を RNA に転写する過程を制御する役割を持つ。
- (注4) 発生生物学：生物個体の体が作られる仕組みを明らかにする学問領域全般を指す。
- (注5) シアノバクテリア：光合成を行う細菌の一種で、いくつかの菌は光に向かって移動することが知られている。

【付記】

本研究開発は、JST さきがけ（光の利用と物質材料・生命機能：増原宏 領域代表）、科学研究費補助金 基盤研究(B)、内藤記念科学振興財団の支援を受けて実施した。

【問い合わせ先】

東京工業大学 バイオ研究基盤支援総合センター准教授 増田真二
Email: shmasuda@bio.titech.ac.jp
TEL: 045-924-5737 FAX: 045-924-5823

東京工業大学 生命理工学研究科准教授 田中幹子
Email: mitanaka@bio.titech.ac.jp
TEL: 045-924-5722 FAX: 045-924-5722