

2019年4月17日

再生医学・再生医療の先端融合的共同研究拠点  
平成30年度共同研究報告書

京都大学ウイルス・再生医科学研究所長 殿

研究代表者（申請者）  
所属：熊本大学発生医学研究所  
職名：教授  
氏名：丹羽 仁史

下記のとおり共同研究課題の実施結果について報告します。

記

1. 研究課題： 転写因子ノックアウトで誘導されるマウス ES 細胞の細胞死誘導機構の解析と制御

2. ウイルス・再生医科学研究所共同研究者： 大串 雅俊

3. 研究期間：平成30年4月1日～平成31年3月31日

4. 研究経過及び研究成果：

マウス ES 細胞において、**Klf2/Klf4/Tbx3** を同時にノックアウトすると、自己複製が停止した。このとき、細胞死が誘導されるとともに、転写因子 **Foxd3** の発現が速やかに低下した。これまでの報告から、**Foxd3** のノックアウトは細胞死関連遺伝子を誘導し、自己複製を停止させることが報告されているが、新たに作成した誘導型 **Foxd3** ノックアウト ES 細胞でも再現された。これより、**Klf2/Klf4/Tbx3** ノックアウト ES 細胞が自己複製を停止する要因の一つとして、**Foxd3** 発現低下による細胞死誘導が考えられた。そこで、**Klf2/Klf4/Tbx3** ノックアウト ES 細胞のレスキュー実験を行うと、この細胞の自己複製は、**Nanog+Esrrb+Foxd3** の導入で維持できるとともに、**Nanog+Esrrb+BclXL** でも維持できた。また、**Foxd3** エンハンサーの解析から、その発現が **Klf2**、**Klf4**、**Tbx3** 結合部位を含む2つのエンハンサーによって制御されていることがわかった。これらの結果は、**Foxd3** がナイーブ型転写因子のバランスによって制御され、そのバランスに異常をきたした細胞を排除するシステムとして機能していることを示唆するものと考えている。

## 5. 研究成果の公表

※発表論文リスト（掲載予定、プレプリントを含む。準備中も可）、学会発表、特許取得等

これから論文としてまとめて発表する予定である。また、この研究結果の一部は、2019年6月の国際幹細胞学会(ISSCR)で発表予定である。