

2020年5月8日

再生医学・再生医療の先端融合的共同研究拠点
2019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：奈良先端科学技術大学院大学
職名：准教授
氏名：笹井 紀明

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：ソニック・ヘッジホッグシグナルの新規生理学的機能の解明
2. ウイルス・再生医科学研究所共同研究者： 廣田 圭司 准教授
3. 研究期間：2019年4月1日～2020年3月31日

4. 研究経過及び研究成果：

ソニック・ヘッジホッグ（Sonic Hedgehog; Shh）は胚発生における形態形成や細胞分化のほか、生後の脳神経系における幹細胞の維持や増殖など、全ライフコースにわたって組織の機能維持のために必須の役割を担う分泌因子（シグナル因子）である。各組織や発生（または成長）ステージにおいて異なるターゲット遺伝子の発現が誘導され、それによって機能の多様性が生み出されると考えられるが、その個々の遺伝子の機能解析は進んでいない。

申請者らは以前に、培養細胞や神経前駆細胞において Shh のターゲット遺伝子の探索を行い、CDK18 や WDR17 などの機能不明の遺伝子を多数単離し、その機能解析を進めている。本共同研究では、ソニック・ヘッジホッグによって発現誘導される遺伝子の2つの遺伝子変異マウスを作成し、その個体レベルにおける機能を解析した。

CDK18 と WDR17 はそれぞれ胚発生において神経管の底板領域に強く発現し、Shh によって発現が誘導される。遺伝子に CRISPR/Cas9 法によりゲノムに遺伝子変異を生じさせ、その表現型を解析した。その結果、いずれも胚性致死ではなかったが、生後に変化が見られる結果となった。CDK18 の解析に加え、今年度は WDR17 の解析を主に行った。

(1) CDK18 遺伝子変異マウスの解析

CDK18 は Shh シグナルによって発現が誘導され、Shh 依存的な細胞増殖に関与することがこれまでの細胞レベルでの解析から明らかになってきた。また、変異マウスは胚

性致死ではなかったが、変異胚から抽出した細胞においては Shh シグナルが誘導する細胞増殖の増加が見られず、一部のがん遺伝子産物（タンパク質）のリン酸化が抑制される結果となった。

(2) WDR17 遺伝子変異マウスの解析

WDR17 遺伝子変異マウスも胚性致死ではなかったが、加齢とともに体重が増加する傾向にあることが明らかになった。実際に内臓を調べたところ、皮下脂肪や肝臓のサイズが有意に増加していた。そこで、膵臓などの機能を詳細に調べたところ、一部のホルモンの分泌量が減少していることがわかり、WDR17 がこのホルモンの発現を調節する機能を持つことが示唆された。

細胞生物学的解析から、WDR17 は細胞の核内に存在し、エピゲノム因子群と複合体を形成して遺伝子発現を調節することが示唆される。そこで、このメカニズムを詳細に追求している。

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

（論文）

Akiko Hori, Hitomi Watanabe, Rie Takeda, Ami Inoue, Minori Kadoya, Tomo Ichikawa, Manabu Shirai, Gen Kondoh, Keiji Hirota, Noriaki Sasai.

“Essential Roles of a Cyclin Dependent Kinase in the maintenance of the Shh signal” 準備中。

Minori Kadoya, Noriaki Sasai

“WDR17 is essential for postnatal metabolic regulation”. 準備中。

（学会発表）

西（堀）晶子, 井上亜美, 渡邊仁美, 近藤玄, 廣田圭司, 笹井紀明
CDK18 は Gli3 のリン酸化を介して Sonic Hedgehog 経路を調節する
第 42 回日本分子生物学会年会（福岡：2019 年 12 月）