

No. 4

細胞運命メカニズム解明のためのシグナル伝達と遺伝子発現の統合的定量解析

Integrated quantitative analyses of signal transduction pathways and
transcription for understanding of cell fate control

畠山真里子

Mariko Hatakeyama

(理化学研究所 ゲノム科学総合研究センター)

e-mail: marikoh@gsc.riken.jp

近年、細胞内のシグナル伝達活性化の量的変化と、分化や成長などの細胞運命決定が関連している可能性が示されている。例えば、神経芽細胞では、ERK (extracellular signal-regulated kinase) 活性の持続的な活性化が神経突起の伸長を誘導することが知られている。また、MCF-7 乳がん細胞においても、EGF (epidermal growth factor) と HRG (heregulin) という異なった成長ホルモンによって、ERK を代表とするシグナル伝達の活性化時間が異なり、結果として、持続的な活性化を伴う HRG のみが乳がん細胞の分化を促すことがわかっている。シグナル伝達と細胞運命については、今までの研究でその関連が示されているが、このシグナル伝達の時間変化が、遺伝子発現解析にどのような変化を引き起こすかは全くわかっていない。そこで我々の研究室では、MCF-7 乳がん細胞の短時間の転写制御を対象に、シグナル伝達によって引き起こされる遺伝子発現と、その発現の定量的解析を行なった。

結果として、EGF と HRG によって発現が変化する、それぞれ 63、および 251 の遺伝子を同定した。しかし、EGF によって変化した遺伝子のほとんどすべては HRG によっても変化を受けており、詳細な比較の結果、EGF と HRG の遺伝子発現は量的には異なっているものの (HRG の方が強い)、質的には大きく変わらないことが示唆された。さらにシグナル伝達の定量解析の結果、これらの活性化量の違いは、EGF と HRG を結合する受容体の活性化状態を強く反映することがわかった。特に、HRG では、早期の発現遺伝子がシグナル伝達にフィードバックし、活性化強度をコントロールし、その結果、HRG ではさらにシグナル伝達が持続的に活性化されることが示唆された。このようなシグナル伝達の長時間活性化は、代表的な転写因子やシグナル伝達系を制御するタンパク質の安定化・発現誘導に寄与しており、その結果として EGF と HRG では全く異なった細胞制御が時間を増すごとに起こることが示唆された。すなわち、MCF-7 の細胞運命制御の初期では、活性化するタンパク質や発現遺伝子などの特異性よりも量の多さ (シグナル伝達の強度および持続時間、遺伝子発現の強度) が細胞状態の違いを生み出す情報処理機構として機能している可能性が示唆された。