

ES 細胞のテロメア維持機構に新たな知見

2016 年 3 月 18 日

初期胚から得られる ES 細胞（胚性幹細胞）は、特定の環境で培養すると、あらゆる種類の体細胞に分化できる多能性を維持したまま、半永久的に分裂増殖する。通常、細胞は分裂の度に DNA の末端であるテロメアが短縮し、一定の短さに達すると分裂を止め、やがて老化して死に至る。一方、生殖細胞や幹細胞、そして癌細胞はこの仕組みを逃れた例外で、テロメアを修復しながら増殖を続けることができる。ES 細胞では、Zscan4 と呼ばれる DNA 結合タンパク質がテロメアを修復することが知られるが、この遺伝子は全ての ES 細胞で発現しているわけではなく、いつどのような時に発現するのかは明らかでなかった。

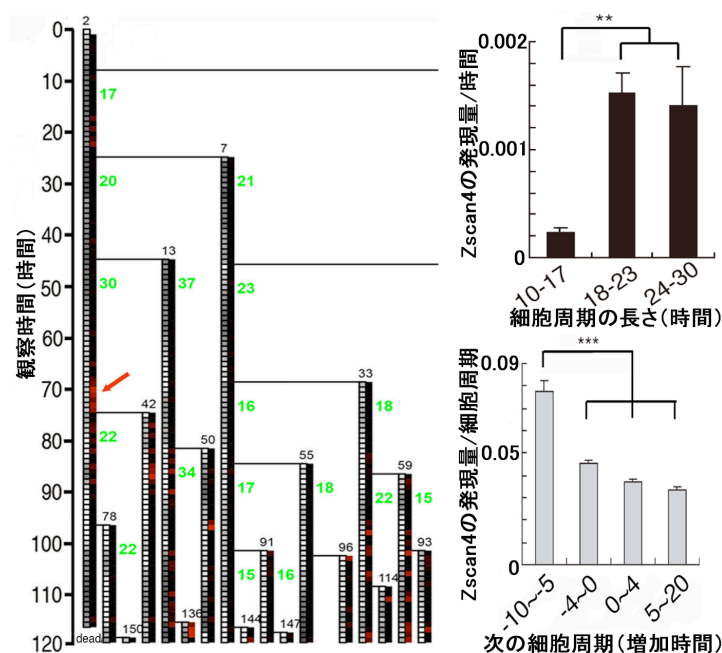
理研 CDB の二木陽子研究員と丹羽仁史チームリーダー（多能性幹細胞研究チーム）はマウス ES 細胞を用いた研究で、テロメアが短くなると Zscan4 の発現が誘導され、細胞周期が延長してテロメアが修復されていることを示す結果を得た。この研究成果は、*Stem Cell Reports* 誌に 3 月 17 日付けでオンライン先行発表された。



培養したマウス ES 細胞における Zscan4 の発現。核マーカーH2B（中央、赤）を指標に、個々の細胞における Zscan4（右、緑）の発現を経時的かつ定量的に解析した。一部の ES 細胞が Zscan4 を発現していることが分かる。

今回二木研究員らは、マウス ES 細胞に 2 つの蛍光遺伝子を導入し、核を検出して細胞の位置を追跡しつつ、Zscan4 の発現レベルを経時的かつ定量的に解析できる実験系を構築した。これにより、マウス ES 細胞を細胞 1 つ 1 つのレベルで 120 時間に渡って観察し、正確な細胞系統図を作成した。同時に、細胞周期の長さ、Zscan4 の発現量、テロメア長などを解析し、それらの相互関係について調べた。

その結果、まず明らかになったのは、これまで約 12 時間と考えられてきたマウス ES 細胞の細胞周期が、実際は 10～30 時間と大きくばらついていることだった。そこで、細胞周期の長さと Zscan4 の発現量との関係を調べると、細胞周期が長い細胞の方が Zscan4 の発現量が多いことが明らかになった。また、Zscan4 の発現量が多い細胞では、次の細胞周期が短くなることも示された。さらに、細胞周期とテロメア長との関係を調べると、細胞周期の長い細胞の方が、テロメアが短いことが分かった。これらの結果は、ES 細胞が分裂を繰り返してテロメアが短くなると、Zscan4 の発現が誘導されてテロメアが修復され、その間細胞周期が延長されていることを強く示唆していた。



左) 細胞系統図の一部。黒い数字は細胞の通し番号で、分裂により細胞が出現した順番を示す。緑の数字は細胞周期 (時間)、赤の輝度は Zscan4 の発現量を示し、Zscan4 が一過的に発現していることが分かる。右上) 細胞周期が長い方が Zscan4 の発現量が多い。右下) Zscan4 の発現量が多いと、次の細胞周期は短くなる傾向がある。

二木研究員らは、多能性マーカー遺伝子の発現と Zscan4 の発現との関係も調べたが、これらの間に相関性は見られなかった。このことは、Zscan4 によるテロメアの修復は、多能性の維持機構とは独立して働いていることを示唆していた。

「ES 細胞は不均一な集団であることが近年分かってきます。今回、細胞 1 つ 1 つの挙動を詳細に観察することで、集団の観察だけでは分からなかったテロメア修復のメカニズムが明らかになってきました」と二木研究員は語る。「Zscan4 はテロメア長のセンサーからの指令で働いている可能性があり、今後その詳細を明らかにして行きたいと思います。このように、ES 細胞の基礎的性質を明らかにすることで、iPS 細胞を含む多能性幹細胞のより安定的な培養法の開発に繋がることを期待しています」。