

ヒト細胞における転写活性化のシステムズバイオロジー Systems Biology of Transcriptional Activation in the Human Cell

児玉 龍彦

東京大学先端科学技術研究センター システム生物医学ラボラトリー

Tatsuhiko KODAMA

LSBM, The University of Tokyo

ヒトゲノム解読とともに、2万5千の遺伝子が同定され、その網羅的解析が可能となった。現在のシステムズバイオロジーの中心的な課題は、ミクロの分子 (DNA、タンパク質、糖質、脂質など) のレベルでの解析と、細胞や個体というマクロの事象をどう結びつけていくかである。血管の内皮細胞は、炎症、凝固、増殖などの刺激をうけ多数の遺伝子がフェノタイプを変化させ活性化される。例えば、TNF α 刺激では500以上の遺伝子が時間をおいて系統的に誘導され、それが白血球の遊走、ローリング、接着、潜り込みなどの複雑な炎症の過程を精密に制御していく。

TNF α 、VEGF、トロニンという3つの代表的な刺激でヒト血管内皮細胞を活性化し2万5千の遺伝子の活性化の時系列パターンを系統的に解析すると、大きく2つのパターンがクラスター解析から浮かび上がってくる。TNF α はNf κ Bにより、VEGFとトロニンはNFATcにより誘導されるクラスターを示す。様々な細胞内シグナル分子がこれらの刺激にかかわるが最終的なシグナルのアンプリファイヤーとしてこの2つの経路がミクロとマクロをつなぐ役割を果たしていることが推定される。この仕組みをさらにみていくと、1時間目にNF κ Bに対してI κ B、NFATcに対してDSCR1という自己終息シグナルが最も顕著に誘導されてくる。すなわちヒト細胞の多くの刺激は終息を前提としている。しかし刺激を持続させると促進/抑制のdelayed feedbackは振動を生み出す。それとともに、HDAC阻害剤などで阻害される第二の経路がおこり、これが炎症の慢性化とかかわることが推測された。

そこで、我々は、ゲノム配列13塩基ごとのタイリングアレーを設計しTNF α 刺激により同期化したヒト内皮細胞でのゲノム上転写の時系列解析を、1時間、15分、そして7.5分と進めてきた。バイアスの多いinterrogation解析にかわる時系列パラメーター解析を開発し、100kb以上の遺伝子解析で活性化とともに起こる多くの転写誘導がアポートし、一群の選択されたポリメラーゼによる2~20分子の転写が波として進むことを発見した。転写の第一の波とそれ以降は大きく異なることが観測された。これを個別細胞でのイントロンRNA-FISHによる観測で検証し、転写ファクトリーという核内構造での転写活性化の基本モデリングを報告したい。