

FANTOM sees networks in cells

FANTOMが細胞内の分子ネットワークを見渡す

Heidi Ledford Nature Vol 458(955)/23 April 2009

ある国際的なコンソーシアムが、未成熟な細胞を分化させる遺伝子とタンパク質を、前代未聞の規模で詳細に分析し、その結果を公表した。このデータセットにより、細胞の種類を決定する分子ネットワークが飛躍的に解明されるかもしれない。これは、システム生物学における長年の目標であり、おそらく幹細胞治療の実現に向けて重要なステップとなるだろう。

この FANTOM コンソーシアムは、ハイスループットの次世代シーケンサーを利用し、ヒトの白血病細胞で酢酸ミリスチン酸

ホルボールに反応して合成されるメッセージ RNA 分子の時間的な流れを明らかにした。酢酸ミリスチン酸ホルボールは、細胞の増殖を止め、成熟した白血球細胞に分化させる物質である。研究チームは、分化前と分化中に合わせて 6 回サンプルを採取し、かなりの量の RNA 分子について塩基配列を解読して、細胞 100 個に 1 つというごくわずかな RNA を同定した。

Nature Genetics 2008 年 5 月号に発表されたこの RNA データの最初の分析¹により、細胞が分化するにつれて必要な

遺伝子の発現をオン / オフに切り替えるタンパク質のネットワークが再現された。酵母では既に同じようなモデルが作られているが、ワイツマン科学研究所（イスラエル、レホボト）でコンピューテーショナルバイロロジーを研究している Eran Segal によれば、FANTOM 計画は、現時点でいちばん詳細な、ヒトの遺伝子調節ネットワークに関する研究だという。

FANTOM で開発された技術は、薬物に対する反応の詳細の解明や、幹細胞から神経細胞を作る方法の発見など、ほか

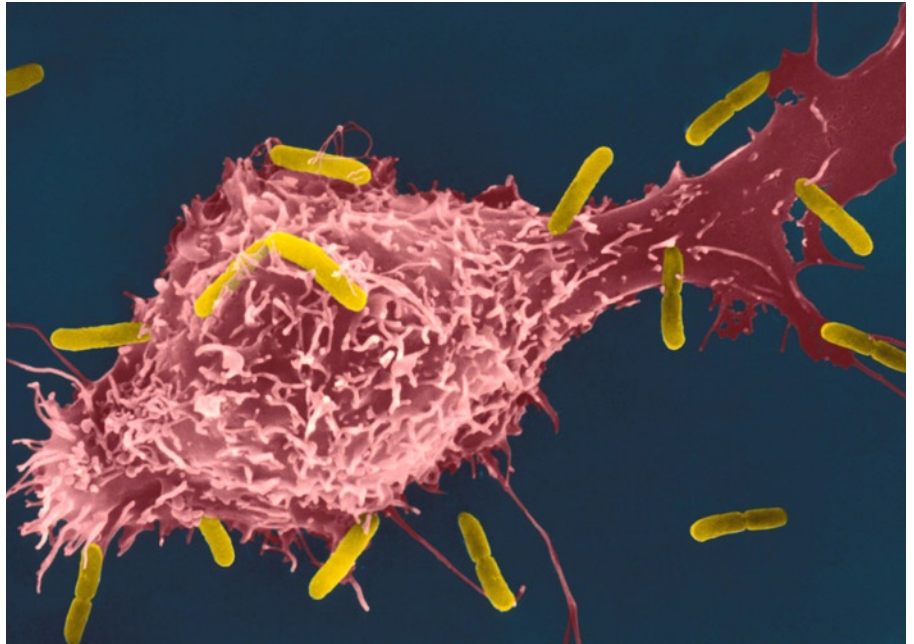
のシステム生物学研究にとっても重要なツールになるだろう。

100 か所を超える研究室が協働する FANTOM チームは、RNA の塩基配列を解析し、それを全ゲノム配列と照らし合わせて、転写されている遺伝子の部位を突き止めた。続いて、そうした遺伝子上流の DNA 領域から、転写因子というタンパク質の結合部位と思われる領域を探し出し、機能している可能性のある転写因子を明らかにした。また、細胞内の任意のタンパク質を減らすことができる「RNA 干渉法」により、52 種類の転写因子の関与が実験的に確かめられた。その 52 種類の転写因子は、どれも生成量を抑えると、分化のプロセスが混乱した。

このモデルは、細胞の分化は転写因子の複雑なネットワークによって進められているのであり、どれか 1 つが「マスター調節因子」として分化全体を取り仕切っているわけではないことを示している。「つまりは、転写因子の民主主義のようなものです」と、コロムビア大学(米国、ニューヨーク州)のコンピューターショナルバイオロジー研究者 Harmen Bussemaker は語る。進化という点からみれば、役割の分散は理にかなっており、「アキレス腱を作ってしまうようなデザインはよくないでしょうね」と Harmen Bussemaker はいう。

モデルの振る舞い

最新の次世代シーケンサーは感度が高く、遺伝子の転写開始部位付近のわずか 18 塩基長の RNA 分子が広範囲にわたって生成されていることなど、RNA のそのほかの動向も見つかっている²。理化学研究所(神奈川県横浜市)の Piero Carninci は、FANTOM をはじめとするデータベースを利用し、レトロトランスポゾンの名残から合成されている RNA 分子を分析した。レトロトランスポゾンは、かつてゲノム中をあちこち飛び回っていたが、現在は休止中と思われる DNA 要素だ。研究チームは、こうしたレトロトラン



成熟しつつある白血球に正しい分化への道を歩ませる過程には、さまざまな転写因子が協同で関与している。

スポゾン配列から合成される RNA に厳密な秩序があり、それが細胞の分化段階や種類ごとに異なっていることを発見した³。Carninci によれば、こうしたトランスポゾンの機能を突き止めるための研究が続けられているという。

マサチューセッツ工科大学(米国、マサチューセッツ州ケンブリッジ)の Aviv Regev によれば、FANTOM 計画はうまくいったものの、細胞の振る舞いを制御する複雑なネットワークを明らかにしようとするにつれ、システム生物学が直面する課題が浮き彫りになったという。「生体反応のうち応答や回路を対象にする場合には、単にゲノムの配列を解読するときよりも、はるかにたくさんのことを調べなければなりません」と Regev は語る。「今回調べられたのはたった 1 つの細胞株であり、たった 1 つのシグナルであり、たった 1 つの時間経過にすぎないのです」。だが、この計画に唯一資金を供給している日本政府は、過去 5 年間で FANTOM に約 5000 万ドル(4 億 8000 万円; 1 ドル = 96 円で換算)を拠出している、と理研オミックス基盤研究領域長の林崎良英は話す。

「これほど多くの人材と資金が必要な手段に頼らざるを得ないなら、研究としての成功はないだろう」と Regev はいう。しかし Regev は、新たな技術の進歩がスピードアップをもたらすだろう、と楽観的に構えている。Carninci は、分析のパイプラインができて上がった今、これからのプロジェクトは数週間程度しかかからないかもしれない、と語る。また、Bussemaker によれば、FANTOM の分析はゲノム中の DNA 結合部位がよく研究されている転写因子(1000 個を超えるヒトの既知の転写因子のうちわずか 2 ~ 300 個)のみを対象としているが、残りのタンパク質の DNA 結合傾向は新技術によって短時間で明らかにされるようになるという。

「この論文は長い長い道のりの重要な一歩です」と Regev は語る。「でも、その道沿いには、解明に向けてのいくつかの重要なステップがすぐ手の届くところにあるような気がします」。

1. The FANTOM Consortium and the Riken Omics Science Center *Nature Genetics* **41**, 553-562 (2009).
2. Taft, R. J. et al. *Nature Genetics* **41**, 572-578 (2009).
3. Faulkner, G. J. et al. *Nature Genetics* **41**, 563-571 (2009).