

生物種間の再生能力の違いから 脳再生を促進する遺伝子基盤を探る

SATテクノロジー・ショーケース2025

■ はじめに

脳卒中など脳血管疾患の国内患者数は毎年100万人を超え、7割以上が麻痺や言語障害などの後遺症を抱えている。これらの後遺症には、神経細胞や血管の再生能力が乏しいことや、脳内に生じる不可逆的な損傷(瘢痕)が原因として知られている。そのため、脳組織の再生を促進し、瘢痕形成を抑える根本的な治療法が望まれている。

ヒトと同じ脊椎動物である両生類や魚類には、脳組織においても高い再生能力を示す生物種が数多く存在する。特に、小型魚類のゼブラフィッシュは、遺伝子工学を用いた様々な研究によって、再生を制御する分子機構の遺伝子レベルでの解明が進んでいる。さらに、ゼブラフィッシュ遺伝子の約7割がヒト遺伝子と機能相同(オーソログ)の関係にあることから、ゼブラフィッシュはモデル生物として、ヒトにも応用可能な遺伝子基盤の探索に広く利用されている。

ゼブラフィッシュが脳再生能力を持つのに対して、別種の小型魚類であるメダカは、ヒトと同様に脳再生能力が乏しく、瘢痕を形成することが報告されている[Shimizu Y. and Kawasaki T. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021]。そこで、本研究は異なる再生能力を示す小型魚類の遺伝子発現を比較することで、脳再生を制御する遺伝子や分子機構の解明を目指している。本研究の知見から、ヒトにおいても脳再生を促進する遺伝子基盤の解明に繋がることを期待している。

■ 活動内容

近年、次世代シーケンサーの普及により、組織から抽出した全RNAから、各遺伝子の発現量を定量する網羅的な遺伝子発現解析(RNA-seq)が可能になった。そこで、本研究では、損傷前後の脳からRNA-seqによって取得された遺伝子発現量データを用いて以下の活動を行っている。

1. 各生物種における時系列発現解析とDEGsの抽出

損傷前後の脳組織における遺伝子発現の特徴を掴むため、各生物種で時系列発現解析を行った。また、非損傷脳と比較して、発現が2倍以上変動した遺伝子を発現変動遺伝子(DEGs: Differential Expression Genes)として抽出した。

DEGsが有意に含まれる生命現象(Biological Process)を解析した結果、どちらの生物種でも、発現上昇したDEGsに免疫や外部刺激に応答する遺伝子が多く存在していた。

2. オーソログDEGによる時系列発現データの種間比較

① ゼブラフィッシュとメダカのオーソログDEGsの抽出

ゲノムデータベース(ensembl110)上で、メダカとゼブラフィッシュ間で1対1の対応関係を持っているオーソログ遺伝

子から、オーソログDEGsを抽出し、以後の解析対象とした。

② オーソログDEGsが寄与するBiological Processの解析

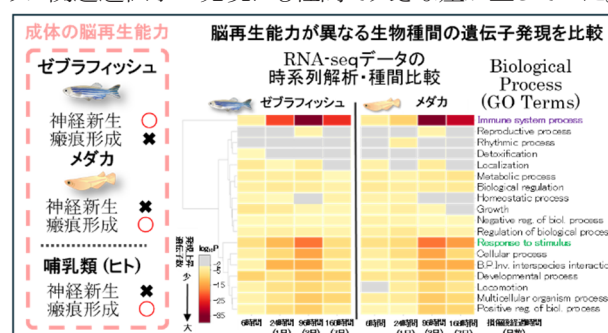
発現上昇がみられたオーソログDEGsが、各Biological Processに対して有意に含まれているかを解析し、時系列変化パターンの違いを種間で比較した。

その結果、ゼブラフィッシュとメダカの間では、脳損傷後の免疫やサイトカインへの応答に関わるBiological Processが示す変化に時間的差異があることが確認された。また、メダカでは炎症促進性サイトカイン遺伝子(IL-1b)の高い発現上昇が損傷後3~7日まで持続していることが示された。

③ 免疫細胞分化マーカー遺伝子発現の種間比較

魚類から哺乳類に至るまで、多くの動物で免疫と再生現象の関係性が報告されている[Aurora A.B. and Olson E.N. *Cell Stem Cell* 2014]。そこで、生物種間で免疫応答に関わるBiological Processに時間的差異が見られたことに注目し、免疫細胞分化マーカーの遺伝子発現を種間比較した。

その結果、メダカではマクロファージ(Mφ)分化マーカー遺伝子の発現上昇がゼブラフィッシュよりも遅延して生じることが示された。また脳組織の常在性Mφであるマイクログリア関連遺伝子の発現にも種間で大きな差が生じていた。



3. ChatGPTによるGUI上で操作可能な解析ツールの開発

RNA-seqによる遺伝子発現解析には、RやPythonで開発された多様な解析ツールが存在するが、その多くがコマンドライン上で実行する必要があるため、新たな解析ユーザー参入の敷居を高くしている。一方、様々なユーザーにとって使い勝手がよく、視覚的に操作が可能なGUIアプリの作製には十分なプログラミングの知識が必要となる。そこで、本研究ではプログラミングを全てChatGPTに依頼することで、解析目的に合致し、GUI上で操作可能な解析ツールの開発を行うことを試みた。本発表ではこの試みを通して、実際に作製したGUI操作可能な解析ツールを紹介する。

代表発表者 吉田 健太郎(よしだ けんたろう)

所属 産業技術総合研究所
バイオメディカル研究部門
細胞分子機能研究グループ

問合せ先 〒563-8577 大阪府池田市緑丘 1-8-31
産総研 関西センター C-6 棟 2104
kentaro.yoshida@aist.go.jp

■キーワード: (1) RNA-seq 解析
(2) 神経再生
(3) 免疫・サイトカイン

■共同研究者:

清水 勇気(しみず ゆうき)
産業技術総合研究所
研究戦略企画部 研究戦略企画室 企画主幹
(兼務)研究戦略企画部 連携推進企画室
企画主幹
(兼務)バイオメディカル研究部門 細胞分子機能
研究グループ