

様式 C - 7 - 1

令和元年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金）実績報告書（研究実績報告書）

機関番号	14603	
所属研究機関名称	奈良先端科学技術大学院大学	
研究 代表者	部局 職 氏名	先端科学技術研究科 教授 梅田 正明

1. 研究種目名 新学術領域研究（研究領域提案型）

2. 課題番号 17H06477

3. 研究課題名 多能性幹細胞の維持・再生機構の解明

4. 研究期間 平成29年度～令和3年度

5. 領域番号・区分 3903 計画研究

6. 研究実績の概要

体細胞にDNA変異が蓄積するのを防ぐため、動物では重篤なDNA損傷を受けた細胞は細胞死を起こす。一方、植物の場合はDNA損傷に応答して幹細胞でのみ細胞死が起き、同時に幹細胞ニッチの細胞が分裂を開始することにより、幹細胞を新たに補給する仕組みが備わっている。そこで、本研究では植物における幹細胞の細胞死と再生の機構、および動植物における幹細胞ゲノムの恒常性維持機構を明らかにし、植物幹細胞の維持に働く制御基盤を理解する。

これまでの研究から、DNA損傷に応答して植物幹細胞が細胞死を起こす際に、オーキシンシグナルの低下がゲノムを不安定化させ、細胞死を誘導することが示唆されている。そこで、シロイヌナズナの根において、DNA損傷に応答してオーキシンシグナルを低下させる要因を探査した結果、サイトカイン合成遺伝子の発現誘導が根の移行領域でのサイトカインシグナルを活性化させ、オーキシンの頂端側への移行を阻害していることを見出した。一方、根端の幹細胞の再生に関しては、プラシノステロイド受容体の下流で働く転写因子がCC細胞の分裂を活性化し、さらにプラシノステロイド受容体遺伝子の発現誘導にも関与していることが明らかになったので、プロモーター上での結合部位について解析を行っている。

ES細胞において、S期を通じてDNA複製装置の進行速度が遅いこと、またそれは細胞内のdNTP量が低いためであることを見出した。そこで、人為的にdNTP量を増加させたところ、複製未完了領域が増えていること、また複製開始点間の距離が広がることがわかった。これらの結果から、ES細胞では複製開始点の数を増やすことによって複製完了精度を高めている可能性が示唆された。

7. キーワード

多能性幹細胞 DNA損傷 ゲノム恒常性 クロマチン ES細胞

8. 現在までの進捗状況

区分 (2) おおむね順調に進展している。

理由

DNA損傷に応答してオーキシンシグナルを抑制するメカニズムとして、根の移行領域におけるサイトカインシグナルの活性化が細胞非自律的に幹細胞のオーキシンシグナルを低下させることを見出したので、幹細胞のゲノム恒常性維持機構として全く新規な概念を提示することができた。また、動物細胞において、DNA複製開始点の数の制御が多能性と関連することを見出したのは大きな成果である。

9. 今後の研究の推進方策

プラシノステロイド受容体遺伝子のプロモーターに、下流転写因子が結合する部位の変異を導入し、形質転換植物を使ってDNA損傷に応答したQC細胞分裂の表現型を観察する。これにより、この正のフィードバックがDNA損傷に応答した幹細胞再生にどのように関わっているか検証する。また、QC細胞分裂と幹細胞死の相互作用についても解析を進める。さらに、ES細胞においてdNTP量を検出できるセンサーを開発し、dNTP量を低く保つメカニズムや、DNA複製制御との関連性について解析する。

10. 研究発表（令和元年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著論文 1件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takahashi Naoki, Ogita Nobuo, Takahashi Tomonobu, Taniguchi Shoji, Tanaka Maho, Seki Motoaki, Umeda Masaaki	4. 卷 8
2. 論文標題 A regulatory module controlling stress-induced cell cycle arrest in <i>Arabidopsis</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e43944
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7554/eLife.43944	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Aki Shiori S., Mikami Tatsuya, Naramoto Satoshi, Nishihama Ryuichi, Ishizaki Kimitsune, Kojima Mikiko, Takebayashi Yumiko, Sakakibara Hitoshi, Kyozuka Junko, Kohchi Takayuki, Umeda Masaaki	4. 卷 60
2. 論文標題 Cytokinin signaling is essential for organ formation in <i>Marchantia polymorpha</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Plant and Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 1842 ~ 1854
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/pcp/pcz100	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aki Shiori S., Nishihama Ryuichi, Kohchi Takayuki, Umeda Masaaki	4. 卷 14
2. 論文標題 Cytokinin signaling coordinates development of diverse organs in <i>Marchantia polymorpha</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Plant Signaling & Behavior	6. 最初と最後の頁 1668232
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/15592324.2019.1668232	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1.著者名 Umeda Masaaki、Aki Shiori S、Takahashi Naoki	4.巻 51
2.論文標題 Gap 2 phase: making the fundamental decision to divide or not	5.発行年 2019年
3.雑誌名 Current Opinion in Plant Biology	6.最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pbi.2019.03.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1.著者名 Hwang Ilwoo、Umeda Masaaki	4.巻 51
2.論文標題 Editorial overview: How plants transform signaling cues into changes in gene expression	5.発行年 2019年
3.雑誌名 Current Opinion in Plant Biology	6.最初と最後の頁 A1~A3
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pbi.2019.09.006	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件)

1.発表者名 梅田正明、安喜史織、高橋直紀
2.発表標題 Genome maintenance strategies in stem cells
3.学会等名 International Symposium: Principles of pluripotent stem cells underlying plant vitality(招待講演)(国際学会)
4.発表年 2019年

1.発表者名 高橋直紀、梅田正明
2.発表標題 ストレスに応答した細胞分裂制御
3.学会等名 日本植物学会第83回大会(招待講演)
4.発表年 2019年

1. 発表者名

Shiori S. Aki, Tatsuya Mikami, Satoshi Naramoto, Ryuichi Nishihama, Kimitsune Ishizaki, Mikiko Kojima, Yumiko Takebayashi, Hitoshi Sakakibara, Junko Kyozuka, Takayuki Kohchi, Masaaki Umeda

2. 発表標題

The developmental role of cytokinins in *Marchantia polymorpha*

3. 学会等名

Marchantia Workshop 2019 (国際学会)

4. 発表年

2019年

1. 発表者名

梅田正明、高橋直紀

2. 発表標題

A regulatory module controlling cell cycle arrest in response to multiple stresses

3. 学会等名

Plant Cell & Developmental Biology: Cold Spring Harbor Conferences Asia (招待講演) (国際学会)

4. 発表年

2019年

1. 発表者名

高橋直紀、梅田正明

2. 発表標題

Genotoxic stress inhibits root growth by enhancing cytokinin biosynthesis above the meristem

3. 学会等名

Plant Cell & Developmental Biology: Cold Spring Harbor Conferences Asia (国際学会)

4. 発表年

2019年

1. 発表者名

森夏実、高橋直紀、梅田正明

2. 発表標題

DNA損傷に応答したANAC044/085によるG2期停止機構

3. 学会等名

第61回日本植物生理学会年会

4. 発表年

2020年

1. 発表者名 辻幸、安喜史織、梅田正明
2. 発表標題 DNA損傷応答を制御するヒストン脱アセチル化酵素の機能解析
3. 学会等名 第61回日本植物生理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋直紀、梅田正明
2. 発表標題 Regulatory mechanism of stem cell maintenance in <i>Arabidopsis</i> roots
3. 学会等名 第61回日本植物生理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安喜史織、梅田正明
2. 発表標題 クロマチン制御によるゲノム恒常性維持機構
3. 学会等名 第61回日本植物生理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

1 1. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

計0件（うち出願0件／うち取得0件）

1 2. 科研費を使用して開催した国際研究集会

計0件

13. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
	CRAG	-	-	-
スペイン				
ドイツ	ハンブルク大学	-	-	-
英国	サセックス大学	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-				

14. 備考

梅田研ホームページ
<https://bsw3.naist.jp/umeda/>
坪内研ホームページ
<http://www.nibb.ac.jp/stemcell/>