様式 C - 7 - 1

令和2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）

所属研究機関名称		奈良先端科学技術大学院大学	機関番号	14603
研究代表者	部局	先端科学技術研究科		
	職	教授		
	氏名	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 17H064773. 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活性化することにより、幹細胞を新たに補給する仕組みが備わっている。これまでの研究から、DNA損傷を受けた幹細胞では、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、ゲノムの不安定化要因について様々なシロイヌナズナ変異体を用いて解析したところ、ヒストンの修飾やヌクレオソームへの取り込みが密接に関連していることを見出した。また、オーキシン処理による幹細胞死の抑制がこれらの変異体では見られないことから、オーキシンシグナルの下流でクロマチン構造が制御されることにより、幹細胞ゲノムの恒常性が維持されることが示唆された。一方、幹細胞再生に関しては、再生に必要なブラシノステロイドシグナルの活性化にホルモン受容体と転写因子間のフィードバック制御が重要な役割をもつことを見出した。また、この制御系は、細胞死を起こした細胞の周囲で細胞分裂が活性化する際にも機能していることが明らかとなった。

これまでの研究から、ES細胞ではDNA複製フォーク速度が低下し、複製開始点が密に分布していることが示唆されている。そこで、dNTP量を増大させ、人為的にDNA複製フォーク速度を上昇させたところ、複製フォークが停止しがちになり、複製完了が遅延することが明らかになった。すなわち、ES細胞ではDNA複製を滞りなく完了させるために複製開始点を密に維持している可能性が考えられた。

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
植物ホルモンとクロマチン構造の関連性は、遺伝子発現制御に関係するもの以外、これまでほとんど報告されていない。したがって、本研究で見出したオーキシンによるゲノム安定性の制御メカニズムは全く新規なものであり、今後その分子機構まで解明できれば大きな成果となる。また、動物のES細胞でDNA複製が精緻に制御されていることが明らかとなった。これは、動植物間で多能性幹細胞を比較する際の新たな着目点と言え、領域研究の推進に大いに貢献するものである。

2 版

9. 今後の研究の推進方策

今後は、オーキシンがどのようにヒストンの修飾やヌクレオソームへの取り込みに関与する因子を制御しているのかが重要な課題となる。すでにタンパク質分解やリン酸化など、いくつかの候補となる制御メカニズムが見えつつあるので、これらの可能性を一つ一つ検証していく。 brassinosteroid 受容体と転写因子間のフィードバック制御については、転写因子が結合するプロモーター上の配列に変異を導入した植物を作成中なので、この植物の表現型を観察することにより、幹細胞再生におけるフィードバック制御の生理的意義を解明する。

10. 研究発表（令和2年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計4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 Watanabe Shunsuke, Takahashi Naoki, Kanno Yuri, Suzuki Hiromi, Aoi Yuki, Takeda-Kamiya Noriko, Toyooka Kiminori, Kasahara Hiroyuki, Hayashi Ken-ichiro, Umeda Masaaki, Seo Mitsunori	4. 巻 117
2. 論文標題 The Arabidopsis NRT1/PTR FAMILY protein NPF7.3/NRT1.5 is an indole-3-butyric acid transporter involved in root gravitropism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 31500 ~ 31509
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2013305117	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 Sofroni Kostika, Takatsuka Hiroto, Yang Chao, Dissmeyer Nico, Komaki Shinichiro, Hamamura Yuki, Bottger Lev, Umeda Masaaki, Schnittger Arp	4. 巻 219
2. 論文標題 CDKD-dependent activation of CDKA;1 controls microtubule dynamics and cytokinesis during meiosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 e201907016
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1083/jcb.201907016	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 該当する
1. 著者名 Yoshiyama Kaoru Okamoto, Aoshima Naoki, Takahashi Naoki, Sakamoto Tomoaki, Hiruma Kei, Saijo Yusuke, Hidema Jun, Umeda Masaaki, Kimura Seisuke	4. 巻 103
2. 論文標題 SUPPRESSOR OF GAMMA RESPONSE 1 acts as a regulator coordinating crosstalk between DNA damage response and immune response in Arabidopsis thaliana	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Plant Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 321 ~ 340
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11103-020-00994-0	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, Ikeuchi Momoko, Ishikawa Masaki, Ito Toshiro, Nishihama Ryuichi, Kyozyuka Junko, Torii Keiko U., Satake Akiko, Goshima Gohta, Sakakibara Hitoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Plant stem cell research is uncovering the secrets of longevity and persistent growth	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Plant Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tpj.15184	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 -

〔学会発表〕 計7件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 杉山輝樹、梅田正明
2. 発表標題 Role of cell cycle regulation in cell fate determination
3. 学会等名 日本植物学会第84回大会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋直紀、Ioanna Antoniadi, Michal Karady, Karin Ljung、梅田正明
2. 発表標題 DNA損傷に応答した根の成長抑制におけるサイトカニン合成の役割
3. 学会等名 日本植物学会第84回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yasunao Kamikawa, Akino Matsumoto, Tomomi Tsubouchi
2. 発表標題 Regulation of DNA replication in mammalian pluripotent stem cells
3. 学会等名 JSDB Online Meeting
4. 発表年 2020年

2 版

1. 発表者名 吹田宗樹、高橋直紀、梅田正明
2. 発表標題 DNA損傷に応答したシロイヌナズナの根の幹細胞再生に関する解析
3. 学会等名 第62回日本植物生理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋直紀、吉國早希、梅田正明
2. 発表標題 DNA損傷応答におけるインドール酪酸輸送の役割の解明
3. 学会等名 第62回日本植物生理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安喜史織、梅田正明
2. 発表標題 オーキシンを介したヘテロクロマチン形成の制御機構
3. 学会等名 第62回日本植物生理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 細谷美遥、高橋直紀、梅田正明
2. 発表標題 DNA損傷に応答した細胞周期停止の制御機構の解明
3. 学会等名 第62回日本植物生理学会年会
4. 発表年 2021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

1 3 . 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			
スペイン	CRAG	-	-	-
米国	メリーランド大学	-	-	-
ベルギー	VIB	-	-	-
英国	サセックス大学	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-

1 4 . 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/>