

細胞に「学習能力」があった！同じ DNA でも反応がばらつく謎を解明 ー過去を記憶し反応を抑制する仕組みを発見ー

本研究成果のポイント

- ◆出芽酵母を用い、外的刺激に対する一細胞ごとのエピジェネティックな遺伝子発現変化を追跡しました。
- ◆外的刺激に対する細胞ごとの応答性の違いが、過去の発現変動パターンに依存していることを明らかにしました。
- ◆従来考えられていた、発現経験によって応答性が向上する「正の記憶」とは逆に、発現経験によって応答性が低下する「負の記憶」という新たなエピジェネティックな発現制御 **(注1)** 機構を見出しました。

概要

細胞は同じ DNA を持っていますが、外部刺激に対する遺伝子の応答性は違いを示します。このような遺伝子発現応答のばらつきは、環境適応や細胞機能の多様性に関わる重要な特徴ですが、どのようなメカニズムで生じるのかについては十分にわかっていませんでした。

福井大学学術研究院工学系部門生物応用化学講座の沖昌也教授らは、過去の遺伝子発現変動の経験が、将来の外的刺激に対する遺伝子発現制御に影響を与え、細胞間の応答性の違いを生み出す要因の一つであることを明らかにしました。研究グループは、出芽酵母を用いて細胞ごとの遺伝子発現状態を長時間にわたり一細胞レベルで追跡することで、このような「記憶」として働く現象を見つけました。さらに本研究では、一度遺伝子発現を経験した細胞では、再び発現がしやすくなるという、従来考えられていた「正の記憶」とは逆の、過去の発現経験によって将来の応答性が低下する「負の記憶」が存在することを見出しました。

本成果は、細胞の不均一性が形成される仕組みの理解につながるものであり、DNA 配列の変化を伴わないエピジェネティックな遺伝子発現制御メカニズムの新たな理解への貢献が期待されます。

〈研究の背景と経緯〉

生物の細胞は同じ DNA を持っていますが、外部からの刺激に対する遺伝子発現応答には細胞ごとの違いが生じることが知られています。このような細胞間のばらつきは、微生物の環境適応から高等真核生物における細胞分化まで、様々な生命現象に関わる特徴として考えられています。しかし、同一の遺伝子情報を持つ細胞集団において、なぜ個々の細胞が異なる応答を示すのか、その仕組みは十分に解明されていませんでした。このような不均一性の背景には、DNA 配列そのものではなく、DNA 配列に含まれる遺伝子の使われやすさを制御する仕組みが関与すると考えられています。特に、クロマチン構造を介したエピジェネティックな発現制御は、遺伝子の使われやすさを規定する重要な要因として注目されています。しかし、それらがどのように時間的に変化し、細胞ごとの応答性の違いを生み出すのかについては、依然として不明な点が多く残されていました。

そこで研究グループは、モデル生物である出芽酵母を用い、単一細胞レベルで遺伝子発現状態を解析することで、細胞間の不均一性が生じる要因の解明に取り組みました。

〈研究の内容〉

本研究では、出芽酵母の GTP (注 2) の枯渇に応答して発現制御される遺伝子に着目しました。細胞ごとの不均一な状態を捉えるため、対象遺伝子の制御領域を保持したまま、蛍光タンパク質遺伝子をレポーターとして導入し、遺伝子発現を蛍光シグナルとして可視化しました。この系を用いて、エピジェネティックな遺伝子発現状態を一細胞レベルで解析しました。最初に、GTP 枯渇刺激を与え、各細胞の遺伝子発現状態を解析した結果、同じ GTP 枯渇刺激に対しても、強く応答する細胞と弱く応答する細胞が存在していることが確認されました。また、その応答強度には連続的な分布があり、細胞集団内に多様な応答性を示す細胞が存在していることが明らかとなりました。さらに、この不均一な状態を生み出す要因を解析するため、GTP 枯渇刺激を与える前後の遺伝子発現状態を、長時間にわたり一細胞ごとに追跡しました。その結果、応答性の違いはランダムに生じるのではなく、GTP 枯渇刺激を受ける以前の遺伝子発現変動のパターンに依存していることが明らかとなりました。つまり、細胞は過去の遺伝子発現変動のパターンを「記憶」として保持し、その「記憶」が将来の GTP 枯渇刺激に対する応答性を規定していることが示されました。

特に本研究では、従来の概念とは異なる特徴が見出されました。これまでの研究では、ある遺伝子が一度発現すると再び発現しやすくなる正のフィードバックを持つ「記憶」が主に知られていました。しかし、本研究では逆の、遺伝子発現の「記憶」によって、その後の刺激に対する応答性が低下する「負の記憶」の現象が確認されました。

本研究成果は、細胞間の遺伝子発現制御における不均一性が単なる確率的なゆらぎではなく、細胞が獲得する発現経験に基づいて形成される可能性を示すものです。また、細胞記憶が応答を促進するだけでなく、抑制方向にも働くことを示した点で、遺伝子発現制御の新たな概念の提示につながる成果と言えます。

〈今後の展開〉

- (1) 本研究で見出した「負の記憶」が、どのような分子メカニズムによって生じるのかについて解明を進めます。
- (2) 細胞の不均一な遺伝子発現制御がどのような条件下で生じるのかについて、刺激の条件や種類、培養環境などを変化させた解析を行い、その共通性や規則性の解明を目指します。
- (3) 今回見出された「負の記憶」が特定の遺伝子や応答経路に限定される現象なのか、あるいはより広く普遍的にみられる現象なのかについて検証を進めます。

〈参考図〉

図 1 : 出芽酵母を用いた一細胞追跡実験

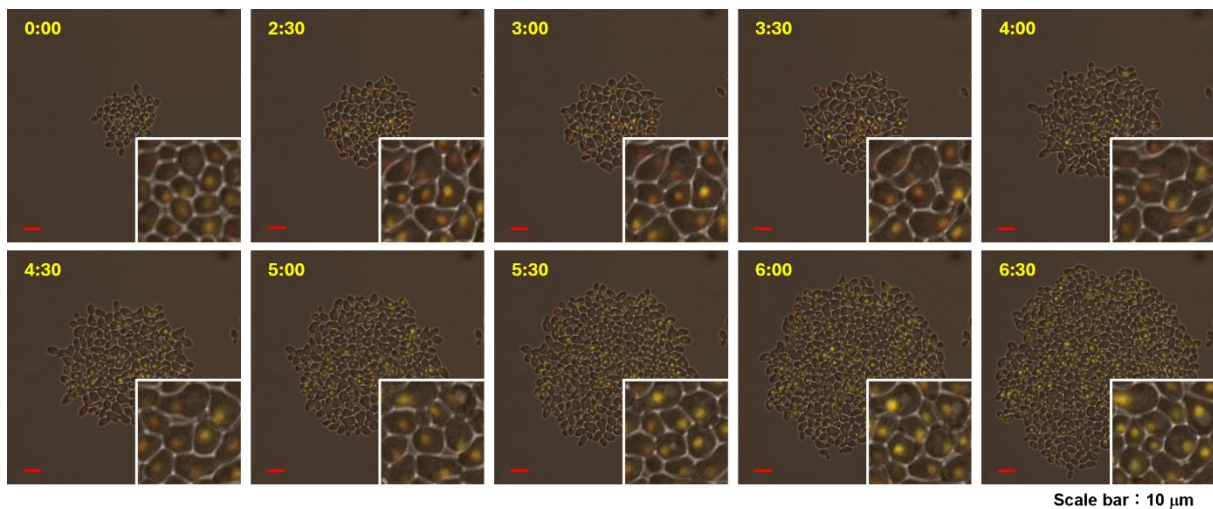
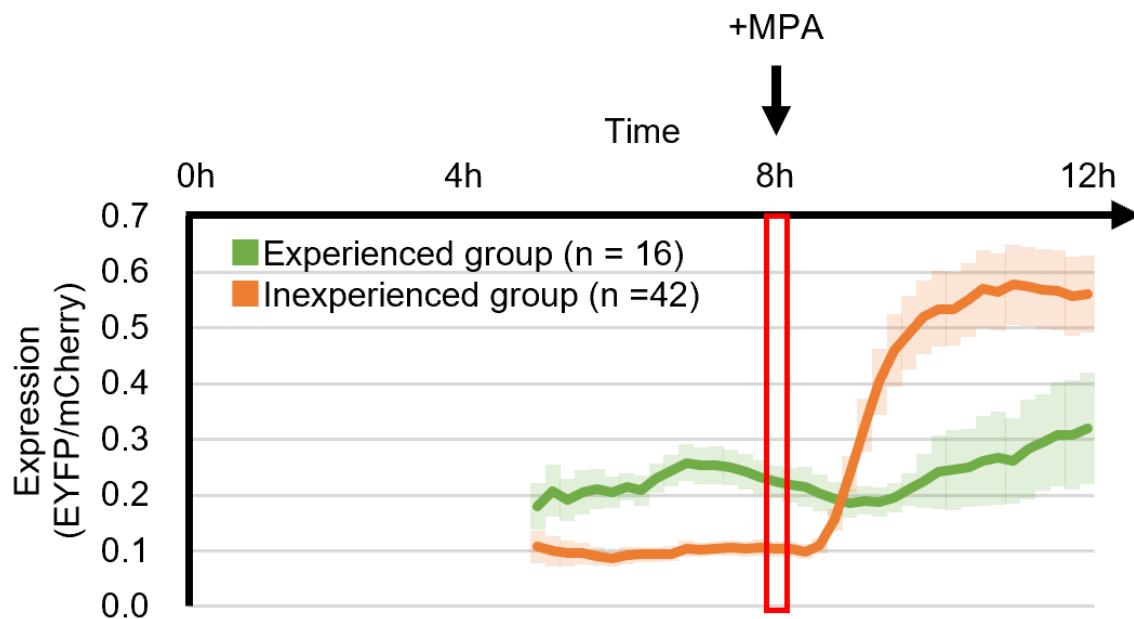


図 2 : 発現記憶の GTP 枯渇刺激に対する効果



〈用語解説〉

〔注1〕 エピジェネティックな発現制御

遺伝子の発現は主に2つの仕組みによって制御されています。一つが、DNA配列そのものが変化することで、遺伝子の働きが変わる制御機構です。もう一つは、DNAの配列は変化せず、DNAの化学修飾(メチル化など)や、DNAが巻き付いているヒストンタンパク質の修飾状態の変化によって、DNAの折りたたまれ方(クロマチン構造)が変化し、その結果として遺伝子の働きが変化する制御機構です。後者のDNA配列の変化を伴わずに遺伝子の働きが制御される仕組みを「エピジェネティックな発現制御」と言います。

〔注2〕 GTP

GTP(グアノシン三リン酸)は、細胞の中で使われるエネルギー源の一つです。生体内では、細胞の成長や物質の輸送、情報伝達など、さまざまな生命活動を支えるために利用されています。一般によく知られるATP(アデノシン三リン酸)と同様に、細胞が働くためのエネルギーを供給する役割を担っており、生命活動を維持するうえで重要な物質です。

〈論文タイトル〉

“In the *IMD2* gene of *Saccharomyces cerevisiae*, the expression memory suppresses the induction of expression during GTP depletion”

(日本語タイトル:「出芽酵母の *IMD2* 遺伝子において発現記憶は GTP 枯渇時の発現誘導を抑制する」)

〈著者〉

Takuma Yokosawa, Takahito Ayano, Masaya Oki

横澤拓馬 (福井大学 大学院工学研究科博士後期課程総合創成工学専攻)

綾野貴仁 (福井大学 大学院工学研究科博士後期課程総合創成工学専攻)

沖 昌也 (福井大学 学術研究院工学系部門生物応用化学講座 教授)

〈発表雑誌〉

米科学誌電子版 2026年5月22日オンライン掲載

アブストラクト URL :

<https://academic.oup.com/pnasnexus/article/5/5/pgag179/8690432>

DOI 番号 : 10.1093/pnasnexus/pgag179

〈補足情報〉

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費助成事業 基盤研究 (B) 23K23567、挑戦的研究 (萌芽) 24K21833、公益財団法人発酵研究所 (IFO 財団) G-2022-2-018、福井大学研究ファーム事業の支援を受けたものです。

福井大学研究ファーム事業

<https://r-farm.ad.u-fukui.ac.jp/archives/farm/farm-1552>