

# 2時間を区切る新たな生物時計Hes1 およびHes7の分子解析

研究課題番号：15209012

平成15年度～平成16年度科学研究費補助金  
(基盤研究(A)) 研究成果報告書

平成17年3月

研究代表者 影山 龍一郎  
(京都大学ウイルス研究所教授)

## はしがき

発生は厳密な時間軸に沿って進行するが、発生過程を制御する生物時計の実体は永らく不明であった。生物時計としては生後にはたらく概日時計が詳しく解析されているが、これは約24時間周期であり、このような生物時計では数時間以内にいろいろなことが起こる発生過程の制御は不可能である。たとえば、体節形成はマウスでは2時間毎に、ニワトリでは90分毎におこることから、2時間や90分を区切る生物時計の存在が以前から示唆されていた。1997年にPourquiéらによって、ニワトリの体節形成過程でbHLH遺伝子*chairy1*の発現が90分周期でオシレーションすることが報告された。我々は、マウスの体節形成過程でbHLH遺伝子*Hes7*の発現が未分節中胚葉において2時間周期でオシレーションすること、さらに、*Hes7*欠損マウスでは体節の分節化が著しく障害されることを示し、体節形成におけるオシレーション分子の重要性を明らかにした。しかしながら、*Hes7*が時計遺伝子そのものなのか、あるいは下流ではたらくものなのかはわかっていなかった。

本研究では、まず*Hes7*オシレーションの分子機構を探った。その結果、*Hes7*はネガティブ・フィードバックを介してオシレーションすることを見出した。このことは、*Hes7*が体節形成過程を制御する生物時計（分節時計）の本体であることを示す。また、*Hes7*オシレーションを数学的にシミュレーションしたところ、*Hes7*蛋白の不安定性が重要で、少し安定になっただけで*Hes7*オシレーションが続かなくなることが予測された。実際に少し安定な*Hes7*蛋白を発現するマウスを作製したところ、予測通り、*Hes7*オシレーションが途中で続かなくなり、それに伴って体節が癒合することがわかった。これらの結果から、数学的シミュレーション・モデルが分節時計の実態をよく反映していると言える。

一方、bHLH遺伝子*Hes1*の発現はいろいろな細胞において2時間周期でオシレーションするが、どの発生過程の時間を制御するのかよくわかっていない。本研究では、この*Hes1*オシレーションについても解析を進め、解明につながる糸口を得ることができた。このように、本研究によって、発生を制御する生物時計の研究が大きく進展した。

## 研究組織

研究代表者：影山龍一郎（京都大学ウイルス研究所教授）

研究分担者：大塚俊之（京都大学ウイルス研究所助手）

交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成15年度	21,400	6,420	27,820
平成16年度	15,200	4,560	19,760
総計	36,600	10,980	47,580

研究発表

(1) 学会誌等

Bessho, Y., Hirata, H., Masamizu, Y., and Kageyama, R. (2003) Periodic repression by the bHLH factor Hes7 is an essential mechanism for the somite segmentation clock. **Genes & Dev.** **17**, 1451-1456.

Bessho, Y., and Kageyama, R. (2003) Oscillations, clocks and segmentation. **Curr. Opin. Genet. Dev.** **13**, 379-384.

Kageyama, R., Hirata, H., and Hatakeyama, J. (2003) Retroviral vectors for gene delivery to dividing progenitor cells. In *Viral Vectors for Treating Diseases of the Nervous System* (Ed. D.S. Latchman). **Int. Rev. Neurobiol.** **55**, 123-147.

Kunisato, A., Chiba, S., Nakagami-Yamaguchi, E., Kumano, K., Saito, T., Masuda, S., Yamaguchi, T., Osawa, M., Kageyama, R., Nakauchi, H., Nishikawa, M., and Hirai, H. (2003) HES-1 preserves purified hematopoietic stem cells ex vivo and accumulates side population cells in vivo. **Blood** **101**, 1777-1783.

Kayahara, T., Sawada, M., Takaishi, M., Fukui, H., Sano, H., Fukuzawa, H., Suzuki, K., Hiai, H., Kageyama, R., Okano, H., and Chiba, S. (2003) Candidate markers for stem and early progenitor cells, Musashi-1 and Hes1, are expressed in crypt base columnar cells of mouse small intestine. **FEBS Letter** **535**, 131-135.

Tomita, S., Ueno, M., Sakamoto, M., Kitahama, Y., Ueki, M., Maekawa, N., Sakamoto, H., Gassmann, M., Kageyama, R., Ueda, N., Gonzalez, F.J., and Takahama, Y. (2003) Defective brain development in mice lacking the *HIF-1 $\alpha$*  gene in neural cells. **Mol. Cell. Biol.** **23**, 6739-6749.

Tateya, I., Nakagawa, T., Iguchi, F., Kim, T.S., Endo, T., Yamada, S., Kageyama, R., and Ito, J. (2003) Fate of neural stem cells grafted into injured inner ears of mice. **Neuroreport** **14**, 1677-1681.

Sakamoto, M., Ohtsuka, T., Bessho, Y., and Kageyama, R. (2003) The bHLH genes *Hesr1/Hey1* and *Hesr2/Hey2* regulate maintenance of neural precursor cells in the brain. **J. Biol. Chem.** **278**, 44808-44815.

Sumazaki, R., Shiojiri, N., Isoyama, S., Masu, M., Masu, K., Osawa, M., Nakauchi, H., Kageyama, R., and Matsui, A. (2004) Conversion of biliary system to pancreatic tissue in *Hes1*-deficient mice. **Nature Genet.** **36**, 83-87.

Hatakeyama, J. and Kageyama, R. (2004) Retinal cell fate determination and bHLH factors. **Seminars Cell Dev. Biol.** **15**, 83-89.

Tsunematsu, R., Nakayama, K., Oike, Y., Nishiyama, M., Ishida, N., Hatakeyama, S., Bessho, Y., Kageyama, R., Suda, T., and Nakayama, K.I. (2004) Mouse *Fbw7/Sel-10/Cdc4* is required for notch degradation during vascular development. **J. Biol. Chem.** **279**, 9417-9423.

Takatsuka, K., Hatakeyama, J., Bessho, Y., and Kageyama, R. (2004) Roles of the bHLH gene *Hes1* in retinal morphogenesis. **Brain Res.** **1004**, 148-155.

Miyoshi, G., Bessho, Y., Yamada, S., and Kageyama, R. (2004) Identification of a novel bHLH gene, *Heslike*, and its role in GABAergic neurogenesis. **J. Neurosci.** **24**, 3672-3682.

Kano, H., Arakawa, Y., Takahashi, J.A., Nozaki, K., Kawabata, Y., Takatsuka, K., Kageyama, R., Ueba, T., and Hashimoto, N. (2004) Overexpression of RFT induces G1  $\rightarrow$  S arrest and apoptosis via p53/p21/Waf1 pathway in glioma cell. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** **317**, 902-908.

Akagi, T., Inoue, T., Miyoshi, G., Bessho, Y., Takahashi, M., Lee, J.E., Guillemot, F., and Kageyama, R. (2004) Requirement of multiple bHLH genes for retinal neuronal subtype specification. **J. Biol. Chem.** **279**, 28492-28498.

Hirata, H., Bessho, Y., Masamizu, Y., Yamada, S., Lewis, J., and Kageyama, R. (2004) Instability of Hes7 protein is critical for the somite segmentation clock. **Nature Genet.** **36**, 750-754.

Ooto, S., Akagi, T., Kageyama, R., Akita, J., Mandai, M., Honda, Y., and Takahashi, M. (2004) Potential for neural regeneration after neurotoxic injury in the adult mammalian retina. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** **101**, 13654-13659.

Hatakeyama, J., Bessho, Y., Katoh, K., Ookawara, S., Fujioka, M., Guillemot, F., and Kageyama, R. (2004) *Hes* genes regulate size, shape and histogenesis of the nervous system by control of the timing of neural stem cell differentiation. **Development** **131**, 5539-5550.

Akagi, T., Mandai, M., Ooto, S., Hirami, Y., Osakada, F., Kageyama, R., Yoshimura, N., and Takahashi, M. (2004) *Otx2* homeobox gene induces photoreceptor-specific phenotypes in cells derived from adult iris and ciliary tissue. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** **45**, 4570-4575.

Kodama, Y., Hijikata, M., Kageyama, R., Shimotohno, K., and Chiba, T. (2004) The role of Notch signaling in the development of intrahepatic bile ducts. **Gastroenterology** **127**, 1775-1786.

Suzuki, K., Fukui, H., Kayahara, T., Sawada, M., Seno, H., Hiai, H., Kageyama, R., Okano, H., and Chiba, T. (2005) *Hes1*-deficient mice show precocious differentiation of Paneth cells in the small intestine. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** **328**, 348-352.

Murata, K., Hattori, M., Hirai, N., Shinozuka, Y., Hirata, H., Kageyama, R., Sakai, T., and Minato, N. (2005) Hes1 directly controls cell proliferation through the transcriptional repression of p27<sup>Kip1</sup>. **Mol. Cell Biol.** In press.

Vernay, B., Koch, M., Vaccarino, F., Simeone, A., Kageyama, R., and Ang, S.-L. (2005) *Otx2* regulates subtype specification and neurogenesis in the midbrain. **J. Neurosci.** In press.

Kageyama, R., Ohtsuka, T., Hatakeyama, J., and Ohsawa, R. (2005) Roles of bHLH genes in neural stem cell differentiation. **Exp. Cell Res.** In press.

## (2) 口頭発表

Kageyama, R.: Regulation of cell differentiation by the bHLH oscillator Hes1. British Society for Developmental Biology Spring Meeting. Warwick, UK, 2003.

Kageyama, R.: Regulation of neural stem cell differentiation by bHLH factors Hes1 and Hes5. XVth International Congress of Neuropathology. Torino, Italy, 2003.

Kageyama, R.: Molecular mechanism for somite segmentation clock. Somite Segmentation Meeting. Kansas City, USA, 2003.

Kageyama, R.: Roles and mechanism of a two-hour cycle biological clock in embryogenesis. International Symposium on Regulation Networks of Eukaryotic Gene Expression. Tokyo, 2003.

Kageyama, R.: Regulation of embryogenesis by the bHLH oscillators Hes1/Hes7. The 10<sup>th</sup> East Asian Joint Symposium on Biomedical Research. Kyoto, 2003.

Kageyama, R.: Regulation of cell differentiation by the bHLH oscillator Hes1. International Symposium on Development and Regeneration of the Nervous System. Okazaki, 2003.

- Bessho, Y., Hirata, H., Masamizu, Y., and Kageyama, R.: Periodic repression by the bHLH factor Hes7 is an essential mechanism for the somite segmentation clock. CDB Symposium: The Origin and Formation of Multicellular Systems. Kobe, 2003.
- Hatakeyama, J., Bessho, Y., Ookawara, S., Katoh, K., Fujioka, M. and Kageyama, R.: Roles of radial glial cells in neural tube morphogenesis. CDB Symposium: The Origin and Formation of Multicellular Systems. Kobe, 2003.
- Sakamoto, M., Ohtsuka, T., Bessho, Y., and Kageyama, R.: The bHLH genes *Hes1/Hey1* and *Hes2/Hey2* regulate maintenance of neural precursor cells in the brain. CDB Symposium: The Origin and Formation of Multicellular Systems. Kobe, 2003.
- Hirata, H., Yoshiura, S., Ohtsuka, T., Bessho, Y., and Kageyama, R.: Oscillatory expression of the bHLH factor Hes1 regulated by a negative feedback loop. CDB Symposium: The Origin and Formation of Multicellular Systems. Kobe, 2003.
- Miyoshi, G., Bessho, Y., Yamada, S. and Kageyama, R.: Roles of a novel bHLH gene, Heslike, in generation of mesencephalic GABAergic neurons. 33rd Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, USA, 2003.
- 影山龍一郎: bHLH 因子 Hes1 による細胞分化制御。京都大学再生医科学研究所学術講演会、京都、2003.
- 影山龍一郎: 2時間を刻む新たな生物時計: bHLH 因子 Hes1。第 108 回日本解剖学会全国学術集会、福岡、2003.
- 影山龍一郎: 神経分化を制御する転写因子ネットワーク。第 26 回日本医学会総会、福岡、2003.
- 影山龍一郎: 神経幹細胞からニューロン・グリアへの分化制御。第 21 回日本脳腫瘍病理学会、東京、2003.
- 影山龍一郎: 2時間を刻む生物時計 Hes1 による神経分化制御。名古屋大学医学系研究科神経疾患・腫瘍分子医学研究センター開設記念シンポジウム、名古屋、2003.
- 影山龍一郎: bHLH 型オシレーターHes1 による細胞分化制御。第 26 回日本神経科学大会、名古屋、2003.
- 影山龍一郎: 2時間を刻む生物時計による分化制御。第 15 回高遠・分子細胞生物学シンポジウム、高遠、2003.
- 影山龍一郎: 2時間を刻む生物時計 Hes による分化制御。第 41 回日本生物物理学会年会、新潟、2003.
- 影山龍一郎: 2時間を刻む生物時計による発生制御。第 13 回「非線形反応と協同現象」研究会、京都、2003.
- 別所康全、平田普三、正水芳人、影山龍一郎: Hes7 による分節時計の分子メカニズムの解析。第 36 回日本発生生物学会大会、札幌、2003.
- 島山淳、加藤一夫、大河原重雄、藤岡満喜夫、別所康全、影山龍一郎: 神経管の形態形成における放射状グリアの役割。第 36 回日本発生生物学会大会、札幌、2003.
- 三好悟一、別所康全、影山龍一郎: 新規 bHLH 型転写因子 Heslike の同定および中脳 GABA 産生ニューロンの発生に果たす役割。第 36 回日本発生生物学会大会、札幌、2003.
- Bessho, Y., Hirata, H., Masamizu, Y., and Kageyama, R. : Periodic repression by the bHLH factor Hes7 is an essential mechanism for the somite segmentation clock.第 76 回日本生化学会大会、横浜、2003.
- Miyoshi, G., Bessho, Y., Yamada, S. and Kageyama, R. : Roles of a novel bHLH gene, Heslike, in generation of mesencephalic GABAergic neurons.第 76 回日本生化学会大会、横浜、2003.
- Sakamoto, M., Ohtsuka, T., Bessho, Y., and Kageyama, R. : The bHLH genes *Hes1/Hey1* and *Hes2/Hey2* regulate maintenance of neural precursor cells in the brain.第 76 回日本生化学会大会、横浜、2003.
- Hatakeyama, J., Ookawara, S., Katoh, K., Fujioka, M., Bessho, Y., and Kageyama, R. : Roles of radial glial cells in neural tube morphogenesis.第 76 回日本生化学会大会、横浜、2003.
- 高塚賢二、島山淳、別所康全、影山龍一郎: bHLH 型転写因子 Hes1 の網膜における機能。第 26 回日本分子生物学会年会、神戸、2003.
- 平田普三、別所康全、正水芳人、山田秀一、影山龍一郎: Hes7 の不安定性は分節時計に必須である。第 26 回日本分子生物学会年会、神戸、2003.
- Sakamoto, M., Ohtsuka, T., Bessho, Y., and Kageyama, R. : The bHLH genes *Hes1/Hey1* and

- Hesr2/Hey2* regulate maintenance of neural precursor cells in the brain. 第 26 回日本分子生物学会年会、神戸、2003.
- Kageyama, R.: Roles of bHLH genes in neural development. Keystone Symposium "Signaling in Vertebrate Organogenesis". Santa Fe, USA, 2004.
- Kageyama, R.: Roles of bHLH and homeobox genes in retinal cell fate specification. The Pacific Rim Brain Conference. Kailua-Kona, USA, 2004.
- Kageyama, R.: Roles of bHLH genes in eye development. XVI International Congress of Eye Research. Sydney, Australia, 2004.
- Kageyama, R.: Molecular mechanism of the somite segmentation clock. PNR International Symposium on Proteomics and Cell Signaling. Seoul, Korea, 2004.
- Kageyama, R.: Instability of Hes7 protein is critical for the somite segmentation clock. The 16<sup>th</sup> International Congress of the International Foundation of Associations of Anatomists. Kyoto, 2004.
- Kageyama, R.: Roles of bHLH genes in neural development. International Symposium on Adult Neurogenesis in Normal and Pathological Conditions. Okazaki, 2004.
- Kageyama, R.: Regulation of neural development by the bHLH genes. CDB Meeting on Vertebrate Brain development. Awajishima, 2004.
- Kageyama, R.: Regulation of neural development by bHLH genes. The 9<sup>th</sup> Symposium of Institute of Molecular and Cellular Biosciences, The University of Tokyo. Tokyo, 2004.
- Miyoshi, G., Bessho, Y., Yamada, S. and Kageyama, R.: Specification of GABAergic neuronal subtype identity by bHLH gene *Heslike* in mouse mesencephalon. Keystone Symposium "Signaling in Vertebrate Organogenesis". Santa Fe, USA, 2004.
- Ohtsuka, T., Imayoshi, I., Kageyama, R. and S.K. McConnell: Visualization of neural stem cells in transgenic mice using Hes promoter. Keystone Symposium "Signaling in Vertebrate Organogenesis". Santa Fe, USA, 2004.
- Takatsuka, K., Hatakeyama, J., Bessho, Y., and Kageyama, R.: Roles of the bHLH gene *Hes1* in retinal morphogenesis: Keystone Symposium "Signaling in Vertebrate Organogenesis". Santa Fe, USA, 2004.
- 影山龍一郎 : bHLH 因子による神経分化制御。第 67 回千里神経懇話会、大阪、2004.
- 影山龍一郎 : bHLH 因子 Hes による神経分化制御。第 27 回日本分子生物学会年会、神戸、2004.
- 影山龍一郎 : 分節時計 Hes7 の発現振動の分子機構。第 42 回日本生物物理学会年会、京都、2004.
- 大塚俊之、今吉格、影山龍一郎、スーザン・マコーネル : Hes プロモーターを用いたトランスジェニックマウスにおける神経幹細胞の可視化。第 77 回日本生化学会大会、横浜、2004.
- 大澤亮介、高嶋良樹、富田江一、Francois Guillemot、影山龍一郎 : bHLH 型転写因子 Math3 および Mash1 の後脳の発生における役割。第 77 回日本生化学会大会、横浜、2004.
- Ohtsuka, T., Imayoshi, I., Kageyama, R., and McConnell : Visualization of embryonic neural stem cells using Hes promoters in transgenic mice. 第 27 回日本分子生物学会年会、神戸、2004.
- Hatakeyama, J., Bessho, Y., Katoh, K., Ookawara, S., Fujioka, M., Guillemot, F., and Kageyama, R. : Hes genes regulate size, shape and histogenesis of the nervous system by control of the timing of neural stem cell differentiation. 第 27 回日本分子生物学会年会、神戸、2004.
- Ohsawa, R., Takashima, Y., Tomita, K., Guillemot, F., and Kageyama, R. : Roles of the bHLH genes *Math3* and *Mash1* in the developing hindbrain. 第 27 回日本分子生物学会年会、神戸、2004.

### (3) 出版物

Kageyama, R., Ohtsuka, T., and Hatakeyama, J. (2005) Roles of Hes1 and its related bHLH factors in neural development. In *Transcription Factors in the Nervous System* (Ed. G. Thiel). Wiley-VCH Verlag, Weinheim. In press.

### 研究成果による工業所有権の出願・取得状況

なし

## 研究成果

### (1) 体節形成過程と分節時計 Hes7

体節は発生過程で一過性に形成される分節構造で、椎骨、肋骨、骨格筋、皮下組織などに分化する。体節は、胎児の尾側にある未分節中胚葉 (presomitic mesoderm) が一定周期で左右1対ずつくびれ切れることによって形成される。マウスではきっかり2時間周期で体節が形成されるが、この過程で塩基性領域・ヘリックス・ループ・ヘリックス (basic region helix-loop-helix, bHLH) ドメインをもった転写因子 Hes7 の発現が2時間周期で変動する。Hes7 の発現は、初め未分節中胚葉の最尾側で始まるが、この発現領域は徐々に頭側に移動する (図1、phase I と phase II)。やがて、未分節中胚葉の最頭側に近いところで発現は止まり、そのすぐ頭側に分節が起こる (図1、phase III)。この直後にはこの頭側の発現は消え、新たに未分節中胚葉の最尾側に Hes7 の発現が始まる (すなわち phase I にもどる)。このようなダイナミックな発現変動は体節形成過程の間繰り返されるが、細胞移動によって発現領域が変化しているわけではない。各細胞は概ね未分節中胚葉内の同じ位置に存在するので、各細胞に注目すると Hes7 の発現は2時間周期で変動 (オシレーション) していることがわかる (図1)。また、Hes7 欠損マウスでは体節は激しく癒合することから、Hes7 は機能的にも周期的な分節化に必要な役割をもつ。

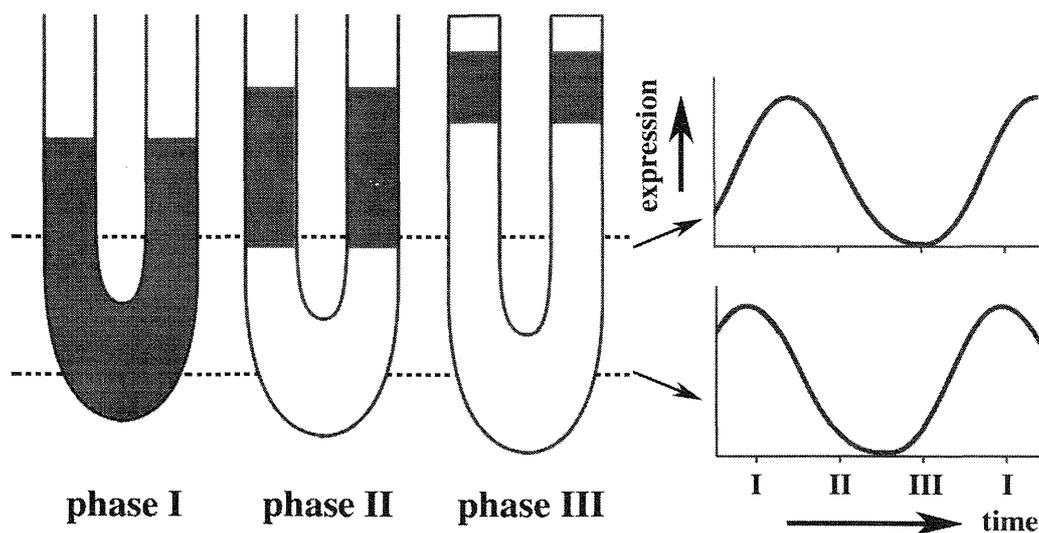


図1 : 体節形成過程における Hes7 の発現。未分節中胚葉において Hes7 の発現は2時間周期でダイナミックに変化する。

それでは、Hes7 の周期的な発現変動はどのようなメカニズムで起こるのだろうか？未分節中胚葉では Hes7 プロモーターは絶えず Notch シグナルによって活性化されている。しかし、Hes7 は転写抑制因子で、自分自身のプロモーターに結合し発現を抑制する（図2）。このネガティブ・フィードバックによって発現が抑制されると Hes7 蛋白はユビキチン・プロテアソーム系によって速やかに分解され消失する。Hes7 蛋白が無くなるとネガティブ・フィードバックが解除されて、新たな Hes7 の発現が誘導される。このようにネガティブ・フィードバックを介した単純なメカニズムで Hes7 の発現はダイナミックに変動する。Hes7 は自分自身の発現を抑制するとともに、標的遺伝子(Lunatic fringe 遺伝子が知られている)の発現も同時に抑制するので、両者の遺伝子発現は同じ位相でオシレーションする（図2）

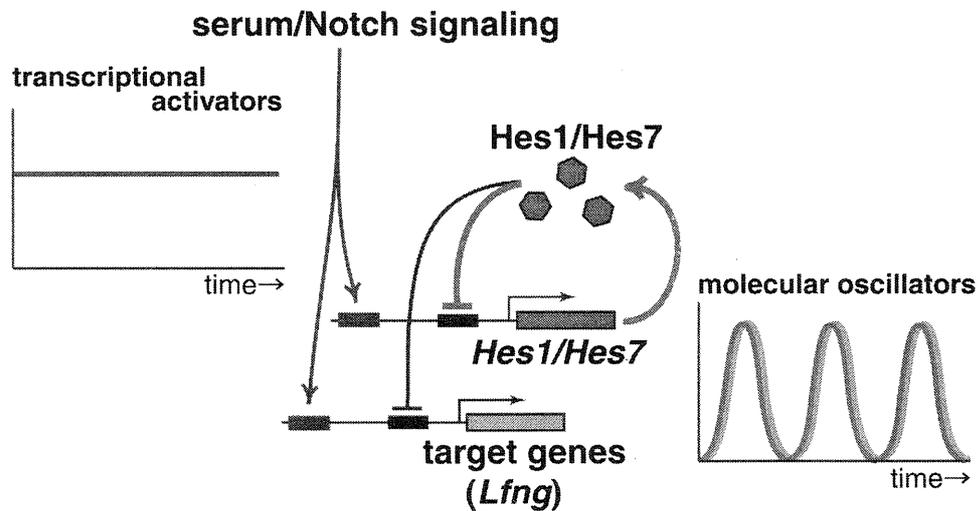


図2：2時間を刻む生物時計 Hes の分子機構。Hes1 および Hes7 はネガティブ・フィードバックによって自律的に自身の発現を2時間周期で変動させるとともに、標的遺伝子の発現も変化させる。

次に、Hes7 がダイマーを形成してネガティブ・フィードバックを行うということに基づき、Hes7 オシレーションをシミュレーションした。次のような簡単な微分方程式であらわされる。

$$dp(t)/dt = am(t - T_p) - bp(t)$$

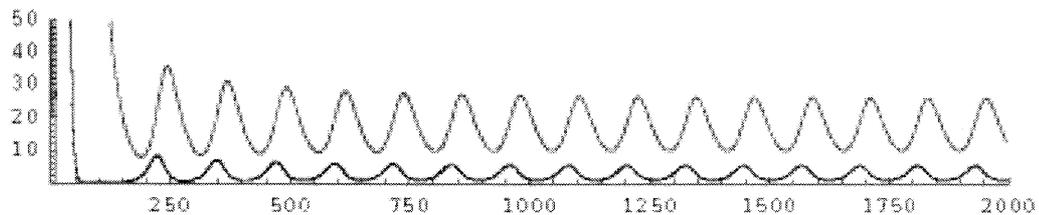
$$dm(t)/dt = k/[1 + \{p(t - T_m)\}^2/p_0^2] - cm(t)$$

$p(t)$  : the quantity of Hes7 protein at time  $t$

$m(t)$  : the quantity of Hes7 mRNA at time  $t$

このモデルでは Hes7 蛋白の不安定性 (係数  $b$ ) が必須である。正常な Hes7 の半減期は約 20 分であるが、30 分にすると 3~4 回オシレーションした後、発現レベルは定常状態になりオシレーションしなくなることがモデルから予想された (図 3)。これを実験的に確かめるために、正常な Hes7 の代わりに半減期 30 分の Hes7 を発現するマウスを作製したところ、3~4 回のオシレーション後、Hes7 および標的遺伝子 Lunatic fringe の発現はオシレーションしなくなり、体節も癒合することがわかった。すなわち、シミュレーション・モデルで予想されたことと実際の実験結果が非常に良く合うことが示された。これらの結果から、ネガティブ・フィードバックを介した Hes7 の自律的な発現変動が 2 時間を刻む生物時計の本体であると結論付けられる。半減期が 20 分から 30 分へとわずか 10 分だけ安定化しただけで持続的なオシレーションがなくなるというのはきわめて興味深く、生命の精巧さに驚かされる。

#### Hes7 蛋白の半減期 = 20 分



#### Hes7 蛋白の半減期 = 30 分

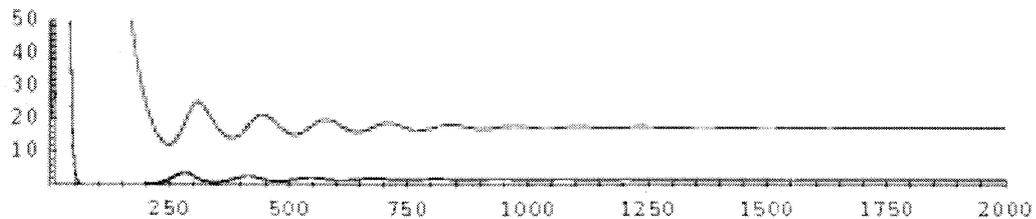


図 3 : Hes7 の発現のシミュレーション。正常な Hes7 の半減期は約 20 分であるが、30 分にすると 3~4 回オシレーションした後、発現レベルは定常状態になりオシレーションしなくなる。(薄い線) Hes7 蛋白量、(濃い線) Hes7 mRNA 量。

## (2) いろいろな細胞で2時間を刻む Hes1

2時間を刻む生物時計は体節形成過程に特異的なものだろうか？我々は、いろいろな種類の細胞に血清刺激を与えると Hes1 の発現がオシレーションすることを見出した。Hes1 は Hes7 と同様にネガティブ・フィードバックを介して自律的にオシレーションした (図2)。この Hes1 のオシレーションは神経系、筋肉系等の多くの種類の細胞で見られることから、幅広い細胞で時間の制御をされると考えられる。しかし、具体的にどのような過程の時間を制御するのは、今後の課題である。

## (3) 今後の研究の展開

体節形成過程は Hes7 という分節時計によって制御されることがわかった。一方、その他の細胞では Hes1 によって時間が制御されることが示唆されたが、Hes1 がどのような発生過程の時間を制御するのはわかっていない。今までの研究から、Hes1 は種々の幹細胞や前駆細胞に発現し、その維持に必須であることがわかっている。幹細胞は自己複製と分化という相反する2つのことを行うが、どのようなメカニズムでこの2つのことを振り分けているのかはよくわかっていない。Hes1 を欠損すると幹細胞は維持されず分化してしまうが、Hes1 を持続発現すると自己複製のみで分化しない。ひょっとしたら Hes1 のオシレーションが幹細胞の自己複製と分化の振り分けに関わっているかもしれない。今後、Hes1 を中心とした2時間時計に関わる遺伝子群を網羅的に同定し、それらの機能を明らかにしていく必要がある。2時間時計の遺伝子ネットワークが明らかになれば、発生現象の全体像の理解につながると期待される。