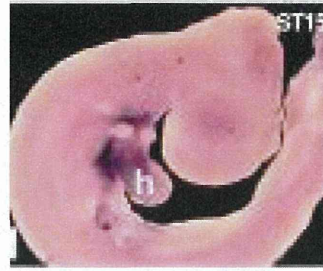


発現変動起点8.25 dpcのグループ2の当該遺伝子とその上流遺伝子のISH (EMAGEデータベース)

Myocd

Myocd

上流遺伝子



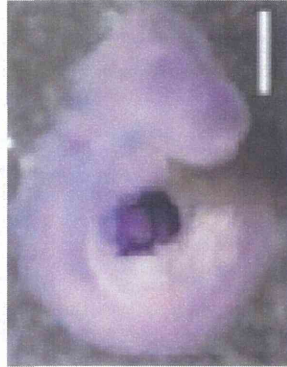
Myocd: Chen JF et al., Anat Rec (Hoboken) 291: 1200-1211, 2008 から引用

Myocd: Chen JF et al., Anat Rec (Hoboken) 291: 1200-1211, 2008 から引用

Myh6

Myh7

当該遺伝子



報告なし



報告なし

Myh7: Amann R et al., Dev Biol 394(2): 228-241, 2014から引用

当該遺伝子の発現は、上流遺伝子の発現部位と同様な空間的発現パターン
→当該遺伝子は上流遺伝子のシグナルネットワークに属し機能

Myocd → Myh6, Myh7

発現変動起点8.25 dpcのグループ2の当該遺伝子とその上流遺伝子の発現変動: 二峰性

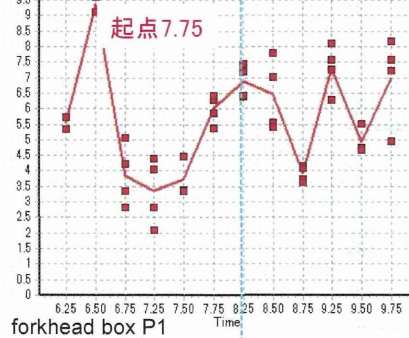
上流遺伝子

当該遺伝子

FTG003C_SpNC_Analyzer 8.25 dpc

Foxp1

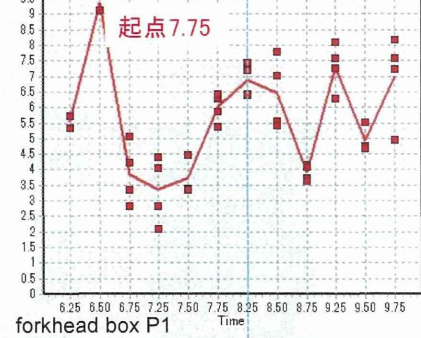
1435222_at



FTG003C_SpNC_Analyzer 8.25 dpc

Foxp1

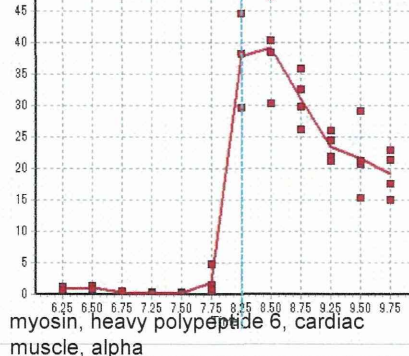
1435222_at



FTG003C_SpNC_Analyzer

Myh6

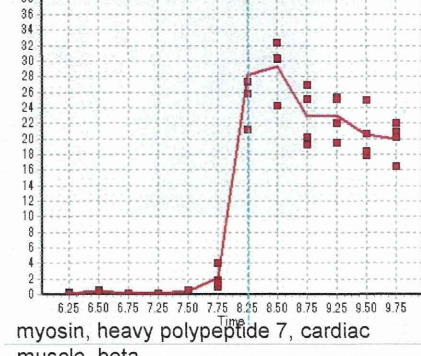
1448826_at



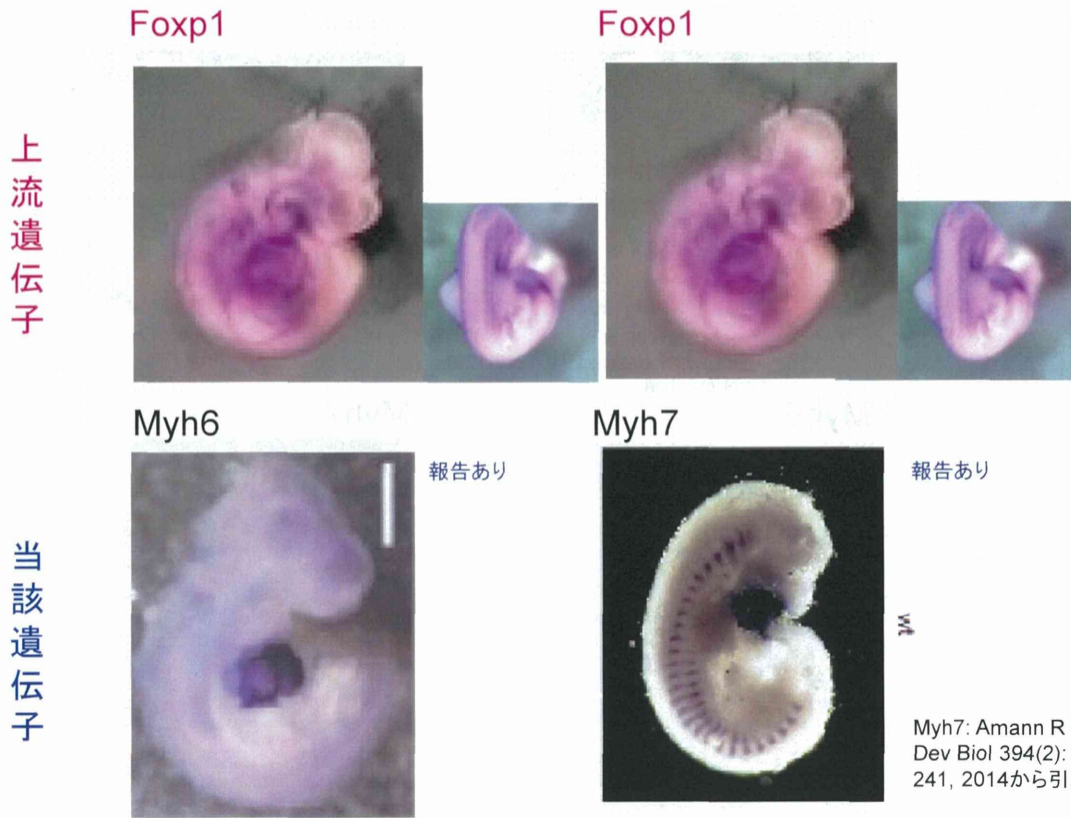
FTG003C_SpNC_Analyzer

Myh7

1448553_at



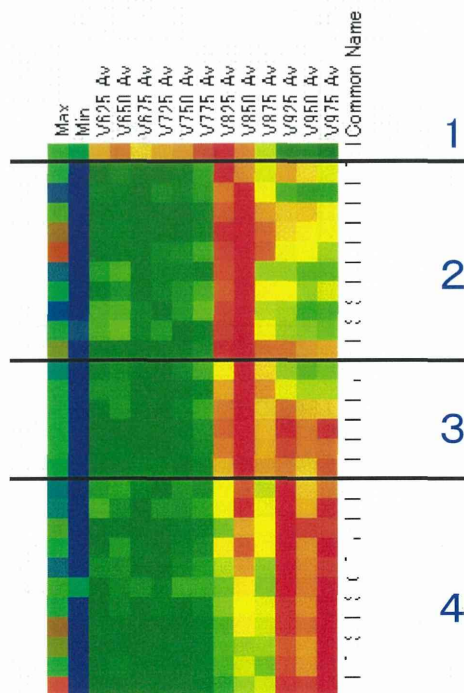
発現変動起点8.25 dpcのグループ2の当該遺伝子とその上流遺伝子のISH (EMAGEデータベース)



当該遺伝子の発現は、上流遺伝子の発現部位と同様な空間的発現パターン
→当該遺伝子は上流遺伝子のシグナルネットワークに属し機能

Foxp1 → Myh6, Myh7

発現変動起点 8.25 dpc [一峰性] 28 ps: 4つのグループに分類



[Upstream解析] (IPA)

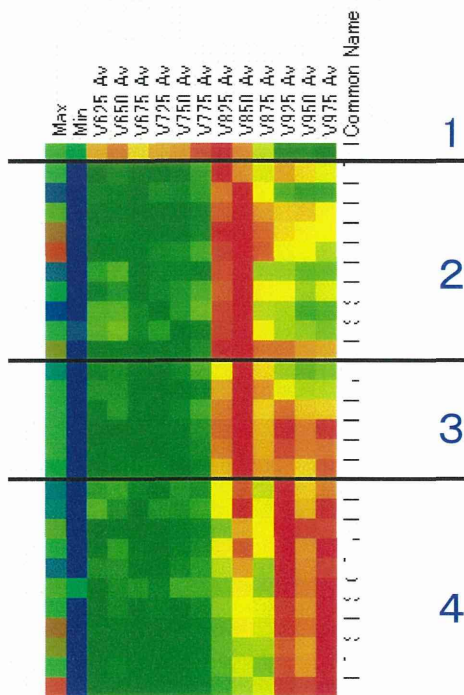
© 2000-2015 DIAGEN. All rights reserved.
Upstream 1 Fold Change Molecule 1 Predicted P Activation 2 p value of 1 target molecules in dataset
logp(AOC)/regulator other

HRAS	enzyme	1.37E-04	ACTA1 FOXD1 MYL3
NSD1	other	1.38E-04	ACTA1
ADH1C	enzyme	1.38E-04	ACTA1
ACT1	enzyme	1.38E-04	ACTA1
LTK	kinase	1.38E-04	ACTA1
ELAVL2	other	1.38E-04	FOXD1
NOS2	enzyme	1.64E-04	ACTA1 MYL3
endothelin receptor	group	1.76E-04	ACTA1
ROX211	transcription regulator	1.76E-04	ACTA1
EPC1	transcription regulator	1.76E-04	ACTA1
HALD3	other	1.76E-04	ACTA1
ilazapril	chemical drug	1.76E-04	ACTA1
ADRA1	group	1.15E-03	ACTA1
RO4	transcription regulator	1.31E-03	ACTA1
CNR1	other	1.31E-03	FOXD1
MARCH5L1	other	1.53E-03	ACTA1
CASQ2	other	1.53E-03	ACTA1
FOG1	kinase	1.53E-03	ACTA1
DTNBP1	other	1.75E-03	ACTA1
TEAD3	transcription regulator	1.75E-03	ACTA1
NUP155	transporter	1.75E-03	ACTA1
ACTA2	transcription regulator	1.75E-03	ACTA1
SRF	transcription regulator	1.83E-03	ACTA1 MYL3
voltage-gated calcium c	complex	1.97E-03	ACTA1
mev-218	microRNA	1.97E-03	ACTA1
RDC4	other	1.97E-03	ACTA1
GRB2	transcription regulator	2.18E-03	FOXD1
latrunculin B	chemical reagent	2.18E-03	ACTA1
AR	ligand-dependent nuclear receptor	2.25E-03	ACTA1 MYL3
mi-8	microRNA	2.41E-03	FOXD1
CAMK2D	kinase	2.41E-03	ACTA1
CELF1	transcription regulator	2.41E-03	ACTA1
ryanosine	chemical - endogenous non-mamm	2.41E-03	ACTA1
meft-50 (and other m	microRNA	2.65E-03	FOXD1
FSH	complex	2.77E-03	ACTA1 FOXG1
MDX11	transcription regulator	2.85E-03	FOXD1
mi-196	microRNA	2.85E-03	FOXG1
OTX1	transcription regulator	2.85E-03	FOXD1
BARD1	transcription regulator	2.85E-03	MYL3
PTDFR	g-protein coupled receptor	2.85E-03	ACTA1
CB2	chemical drug	3.09E-03	FOXG1
lipoxygenase	chemical drug	3.22E-03	ACTA1 MYL3
ADRB1	kinase	3.28E-03	ACTA1
RDCX1	kinase	3.28E-03	ACTA1
Diphtheria Toxin	chemical reagent	3.50E-03	ACTA1
TNFRSF12A	transmembrane receptor	3.50E-03	ACTA1
amikacin	chemical drug	3.50E-03	ACTA1
leptomycin B	chemical drug	3.50E-03	ACTA1
TEAD1	transcription regulator	3.72E-03	ACTA1
Endothelin	group	3.72E-03	ACTA1
vanadate	chemical - other	3.72E-03	ACTA1
CAS1	peptidase	4.59E-03	ACTA1
MAP2K5	kinase	4.59E-03	ACTA1
Calcimycin A	group	4.81E-03	ACTA1
2,3-bisindolone mono	chemical drug	4.81E-03	ACTA1
MAP3C3	kinase	5.03E-03	ACTA1
RCAN1	transcription regulator	5.47E-03	ACTA1
SUPT16H	transcription regulator	5.47E-03	ACTA1
PDE1	transcription regulator	5.66E-03	FOXG1
NPR1	enzyme	5.66E-03	ACTA1
MEY2	transcription regulator	5.66E-03	ACTA1
PTCH1	transmembrane receptor	5.66E-03	ACTA1
COMMD3-BM1	transcription regulator	5.66E-03	FOXG1
MEF2A	transcription regulator	6.34E-03	ACTA1
GNAQ	enzyme	6.34E-03	ACTA1
MEF2D	transcription regulator	6.56E-03	ACTA1
MYO5	transcription regulator	6.78E-03	ACTA1
ACTR2	protein coupled receptor	6.78E-03	ACTA1
CAMK4	kinase	6.78E-03	ACTA1
TEAD4	transcription regulator	7.21E-03	ACTA1
SSRP1	other	7.21E-03	ACTA1
NOS3	enzyme	7.58E-03	ACTA1
ADAM17	peptidase	8.30E-03	ACTA1
subunit	chemical drug	8.30E-03	ACTA1
ANGPT1	growth factor	8.52E-03	ACTA1
cytostatin D	chemical toxicant	8.74E-03	ACTA1
FGF6	growth factor	9.01E-03	FOXD1
KMT2A	transcription regulator	9.01E-03	FOXG1
candesartan	chemical drug	9.02E-03	ACTA1

発現変動起点8.25 dpcのグループ3の遺伝子の転写制御遺伝子の発現変動: **一峰性のもの**
二峰性のもの

なし

発現変動起点 8.25 dpc [一峰性] 28 ps: 4つのグループに分類



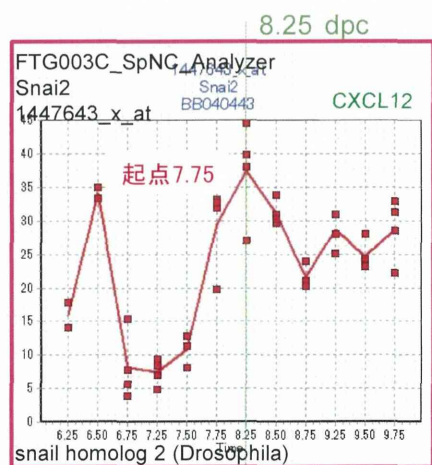
© 2000-2015 QiAGEN. All rights reserved.
Upstream F Fold Change Molecule T Predicted J Activation z p-value of i Target molecules in database

CHUK	kinase	8.52E-05	CXCL12 EN2 TP63
NCO1	enzyme	8.15E-05	CXCL12 TP63
SNAI2	transcription regulator	7.24E-04	CXCL12 TP63
EPO	cytokine	7.34E-04	CXCL12 TP63
Ox-4503	chemical drug	6.94E-04	CXCL12
STXBP4	other	6.84E-04	TP63
JAM2	other	6.84E-04	CXCL12
RBBP7	transcription regulator	7.69E-04	EN2
BTTF	transcription regulator	7.69E-04	EN2

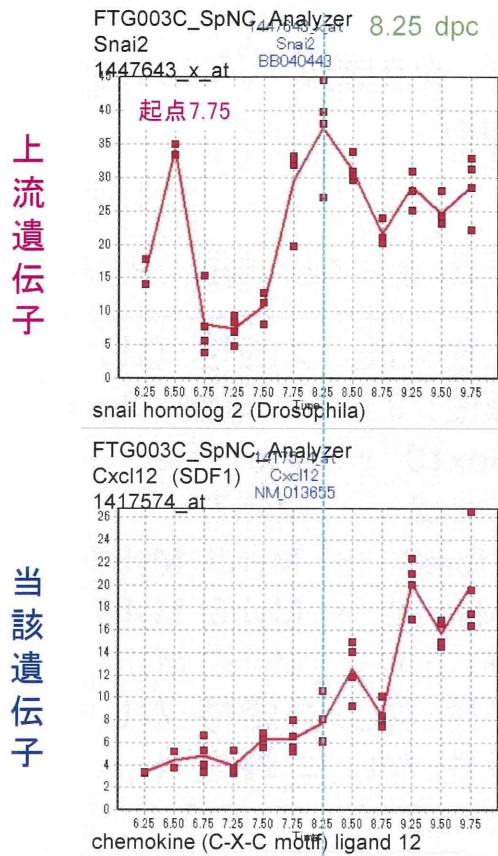
発現変動起点8.25 dpcのグループ4の遺伝子の転写制御遺伝子の発現変動： 一峰性のもの

なし

発現変動起点8.25 dpcのグループ4の遺伝子の転写制御遺伝子の発現変動： 二峰性のもの



発現変動起点8.25 dpcのグループ4の遺伝子の転写制御遺伝子の発現変動：二峰性のもの



発現変動起点8.25 dpcのグループ2の当該遺伝子とその上流遺伝子のISH (EMAGEデータベース)



当該遺伝子の発現は、上流遺伝子の発現部位と同様な空間的発現パターン
→当該遺伝子は上流遺伝子のシグナルネットワークに属し機能

Snai2 → Cxcl12

発現変動起点 8.25 dpc [一峰性] 28 ps: 4つのグループに分類

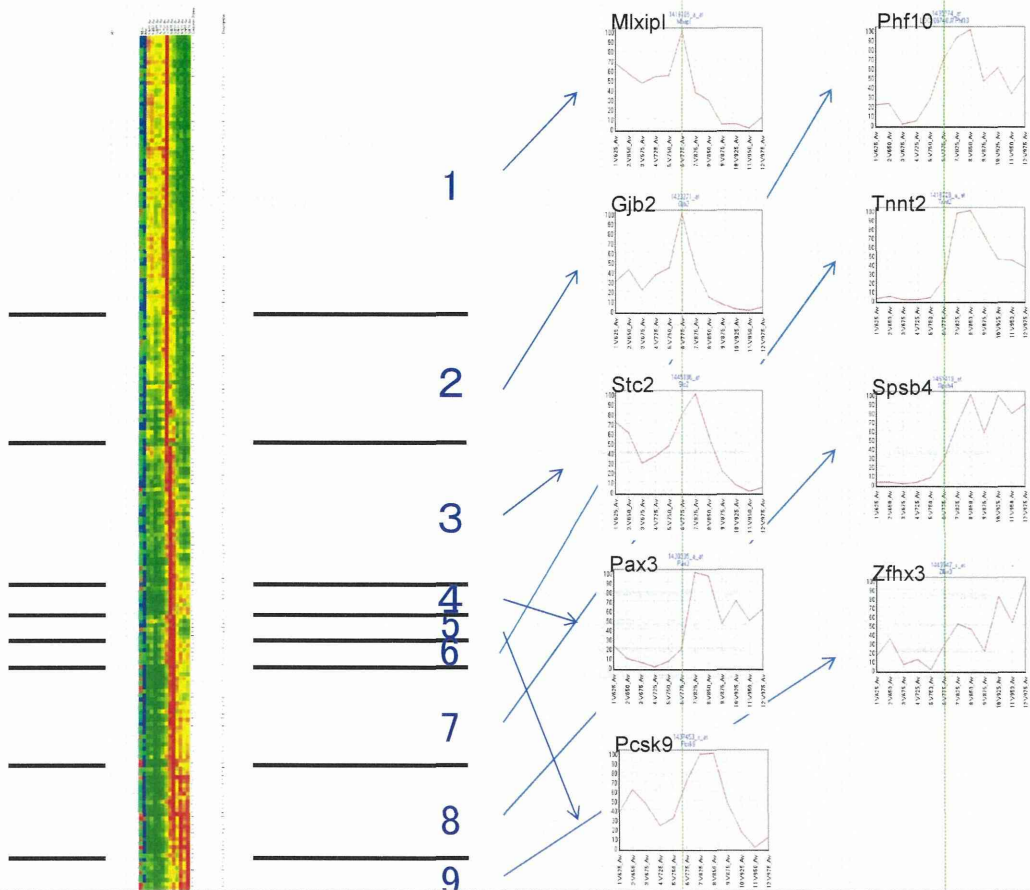
各グループにつき、発現調節因子の探索
[Upstream解析] (IPA)
< E-03

得られた上流遺伝子の数と当該遺伝子との関係(朱書きは未報告)

グループ1: 一峰性:なし、二峰性:なし
グループ2: 一峰性: 3 ps、二峰性: 2 ps
一峰性: 3 ps: Sox10 → Plp1, Ret
Tnnt2 → Myh7
Zfpm2 → Myh6, Myh7
二峰性: 2 ps: Myocd → Myh6, Myh7
Foxp1 → Myh6, Myh7
グループ3: 一峰性:なし、二峰性:なし
グループ4: 一峰性:なし、二峰性:1 ps
一峰性: 1 ps: Snai2 → Cxcl12

発現変動起点 7.75 dpc [一峰性] 209 ps: 9つのグループに分類

7.75 dpc



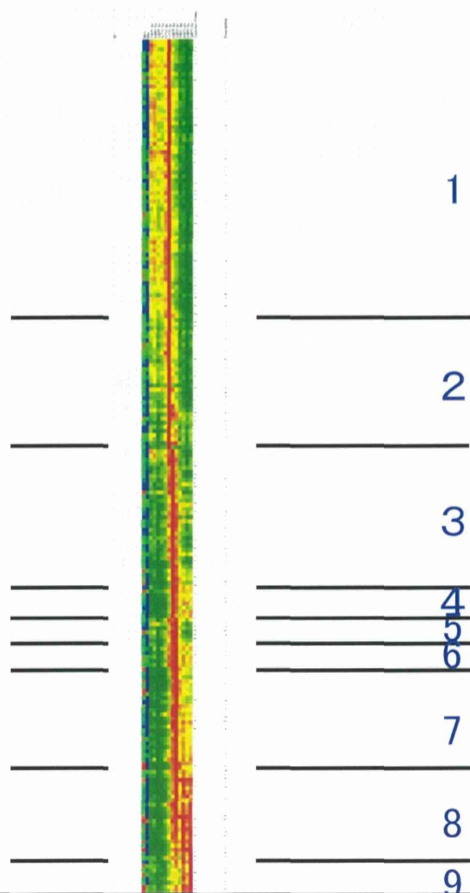
発現変動起点 7.75 dpc [一峰性] 209 ps: 9つのグループに分類

各グループにつき、発現調節因子の探索

[Upstream解析] (IPA)

< E-03

発現変動起点 7.75 dpc [一峰性] 209 ps: 9つのグループに分類



[Upstream解析] (IPA)

1 →

上流遺伝子が見いだせなかった

2

3

4

5

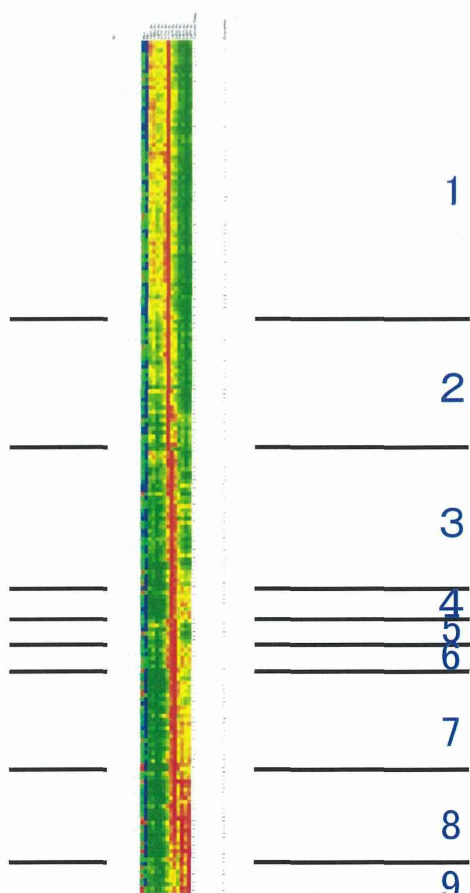
6

7

8

9

発現変動起点 7.75 dpc [一峰性] 209 ps: 9つのグループに分類



[Upstream解析] (IPA)

2 →

© 2000-2015 QIAGEN. All rights reserved.
 Upstream F Foltz Chang Molecule T; Predicted A Activation 2 p-value of c Target mol; Mechanistic Network
 HOXB3 transcription regulator 7.47E-05 CDCA3,HOXB8
 miR-7a-5p (and other n mature microma 2.82E-04 IGF1R,SNCA
 ABCB6 transporter 3.80E-04 CPOX,KLF1

3

4

5

6

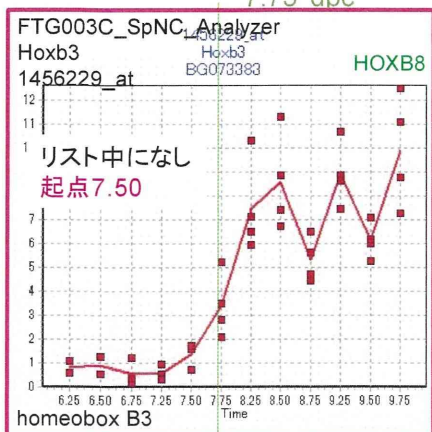
7

8

9

発現変動起点7.75 dpcのグループ2の遺伝子の転写制御遺伝子の発現変動： 一峰性のもの

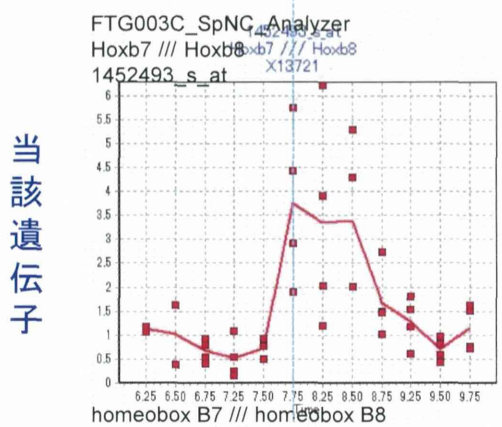
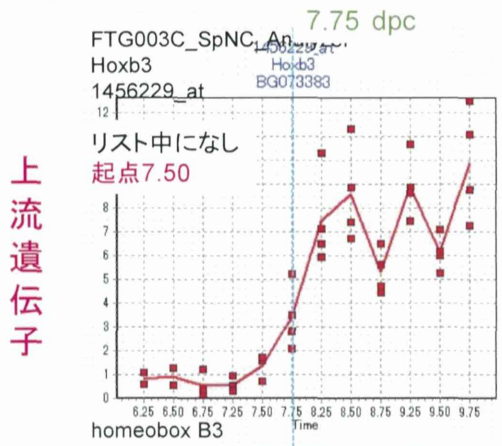
7.75 dpc



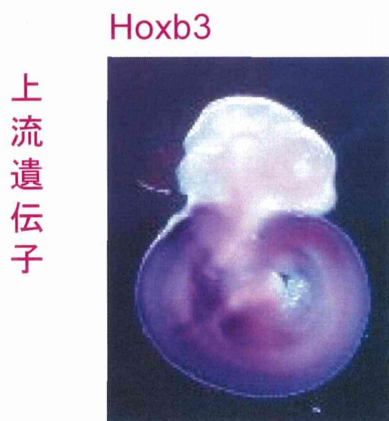
発現変動起点7.75 dpcのグループ2の遺伝子の転写制御遺伝子の発現変動： 二峰性のもの

なし

発現変動起点7.75 dpcのグループ2の遺伝子の転写制御遺伝子の発現変動：一峰性のもの



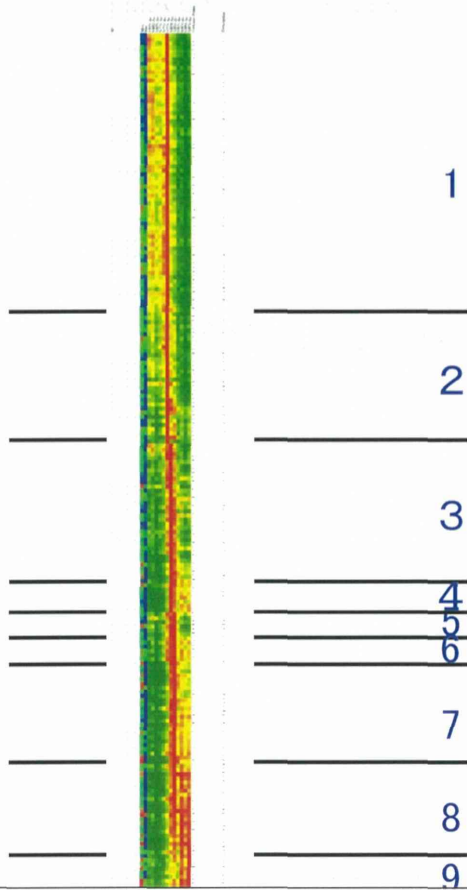
発現変動起点7.75 dpcのグループ2の当該遺伝子とその上流遺伝子のISH (EMAGEデータベース)



当該遺伝子の発現は、上流遺伝子の発現部位と同様な空間的発現パターン
→当該遺伝子は上流遺伝子のシグナルネットワークに属し機能

Hoxb3 → Hoxb8

発現変動起点 7.75 dpc [一峰性] 209 ps: 9グループに分類

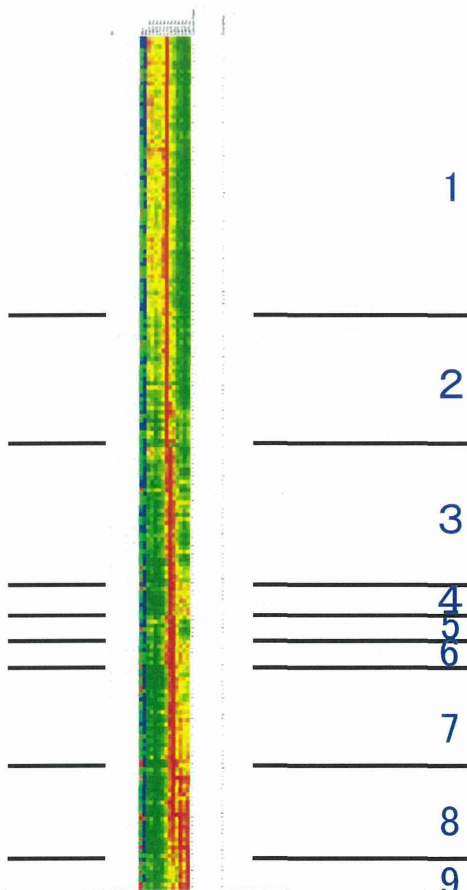


[Upstream解析] (IPA)

© 2000-2015 QIAGEN. All rights reserved.
 Upstream F Fold Change Molecule T: Predicted A Activation z p-value of c Target molc Mechanistic

CDX4	transcription regulator	2.63E-04	PAX3
neurotrophin	chemical drug	2.63E-04	SEMA3A
KCNQ4	ion channel	7.89E-04	PAX3
MYOD1	transcription regulator	9.40E-04	PAX3,TTN

発現変動起点 7.75 dpc [一峰性] 209 ps: 9グループに分類

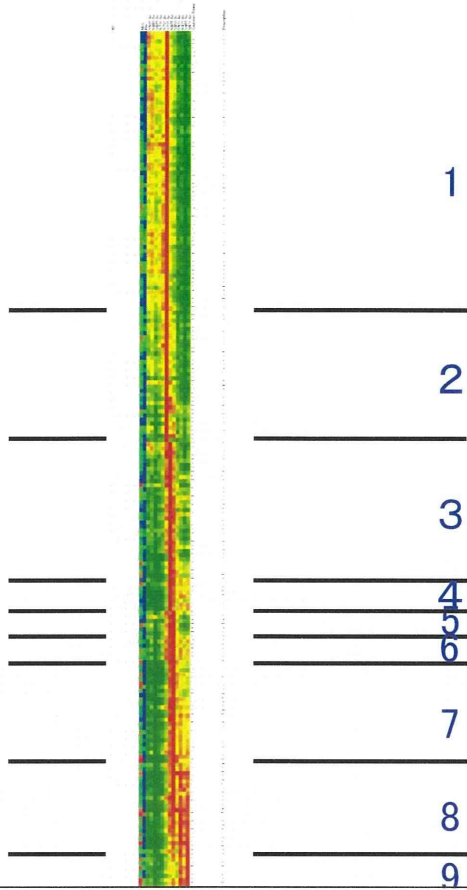


[Upstream解析] (IPA)

© 2000-2015 QIAGEN. All rights reserved.
 Upstream F Fold Change Molecule T: Predicted A Activation z p-value of c Target molc Mechanistic Network

SOX9	transcription regulator	9.14E-05	GDF10,HAPLN1
RUNX2	transcription regulator	2.88E-04	GDF10,HAPLN1
FOXO3	transcription regulator	7.65E-04	BNIP3L,GRB14

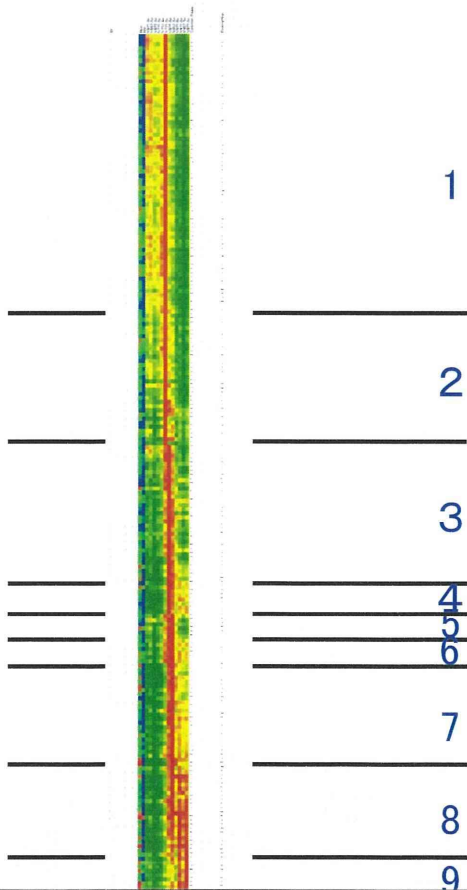
発現変動起点 7.75 dpc [一峰性] 209 ps: 9グループに分類



[Upstream解析] (IPA)

© 2000-2015 QIAGEN. All rights reserved.
 Upstream F Fold Chang Molecule T Predicted A Activation z p-value of c Target molc Mechanistic
 SFTPA2 other 2.26E-04 LTBP1

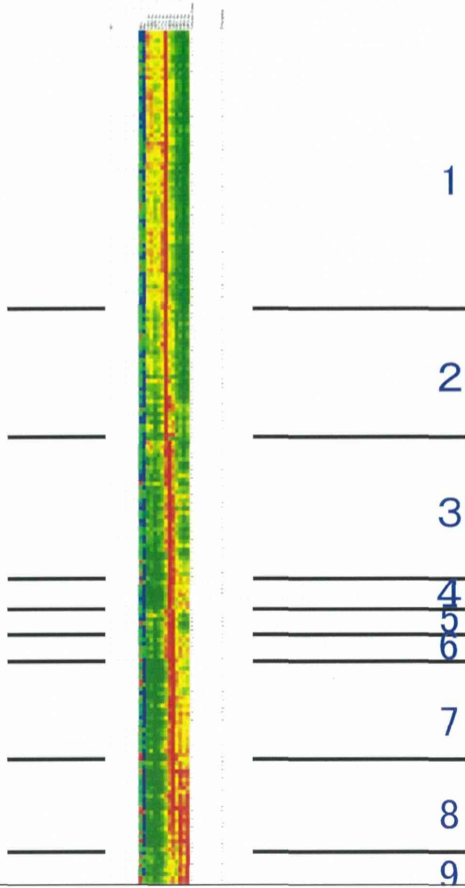
発現変動起点 7.75 dpc [一峰性] 209 ps: 9グループに分類



[Upstream解析] (IPA)

© 2000-2015 QIAGEN. All rights reserved.
 Upstream F Fold Chang Molecule T Predicted A Activation z p-value of c Target molc Mechanistic Network
 ITK5 transcripto Activated 2.314 5.81E-11 ACT1,ACTN2,ANKRD1,ATP2A2,MYL4,TNNT2
 MYOCD transcripto Activated 2.412 7.72E-11 ACT1,ACTN2,ATP2A2,MYL4,TNNT1,TNNT2
 MEF2C transcripto Activated 2.460 2.47E-10 ACT1,AC7,EGJ
 HAND2 transcripto Activated 2.180 1.21E-09 ACT1,ACTN2,ATP2A2,MYL4,TNNT2
 GATA4 transcripto Activated 2.389 1.07E-08 ACT1,ACTN2,ANKRD1,ATP2A2,MYL4,TNNT2
 STAT5B transcription regulator 11.342 5.47E-07 ACT1,ANKRD1,ATP2A2,MYL4,TNNT1
 MYO1D1 transcripto Activated 2.200 1.40E-07 ACT1,MYL4,SKI1,TNNT1,TNNT2
 CMYA5 other 2.91E-08 ATP2A2,TNNT1
 MY1 transcription regulator 1.02E-06 ACT1,ANKRD1,PSRC1,TNNT1,VEGFC
 IRS1 enzyme 0.37E-06 ACT1,MYL4,TNNT1,TNNT2
 SRP transcription regulator 1.951 1.28E-05 ACT1,ANKRD1,MYL3,MYL4,TNNT2
 NCS2 enzyme inhibited 2.000 1.50E-05 ACT1,ATP2A2,MYL3,TNNT2
 ADAM10 peptidase 1.80E-05 ATP2A2,PAX8,PLP1
 Calcineurin_A group 2.22E-04 ATP2A2,TNNT1
 FOXA1 transcription regulator 2.94E-04 ACT1,PAX8,TNNT1
 CNR1 g-protein coupled receptor 1.01E-04 PAX8,SKI,VEGFC
 HEY2 transcription regulator 1.36E-04 ANKRD1,MYL4
 MEF2A transcription regulator 1.88E-04 ACT1,ATP2A2
 FOXA2 transcription regulator 1.07E-04 ACT1,PA3,3
 KMT2D transcription regulator 1.90E-04 TNNT2,TOX3,ZNF250
 BMI1 transcription regulator 1.17E-04 CADM1,VEGFC

発現変動起点 7.75 dpc [一峰性] 209 ps: 9グループに分類

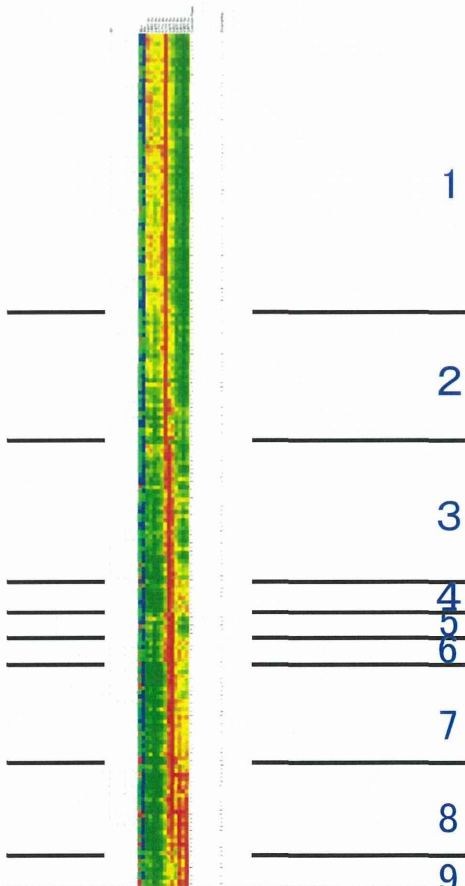


[Upstream解析] (IPA)

© 2000-2015 QIAGEN. All rights reserved.
Upstream F-Fold Chang; Molecule T; Predicted A-Activation 2 Notes

		p-value of c-Target molx Mechanistic Network
HDAC1	transcription regulator	0.29E-07 COL2A1.H.5 (2)
HDAC2	transcription regulator	0.40E-06 COL2A1.PAX3.SFRP1.SOX10
WNT3A	cytokine	0.81E-05 COL2A1.IGFBP5.NDNF.PAX3
trelinon	chemical - endogenous	0.50E-05 COL2A1.CRABP1.HOXC5.IGFBP5
SMARCD3	transcription regulator	0.87E-05 COL2A1.SOX6
MSX1	transcription regulator	0.37E-04 COL2A1.SFRP1
BMP1B	kinase	0.11E-04 COL2A1.SOX6
CHD4	enzyme	0.11E-04 HBQ2.SOLE
SHH	peptidase	0.36E-04 IGFBP5.PAX3.SFRP1
KDM1A	enzyme	0.85E-04 HBQ2.SFRP1
BMP1A	kinase	0.07E-04 COL2A1.SOX6
GLI1	transcription regulator	0.55E-04 COL2A1.SFRP1.SOX6
cytochalasin D	chemical toxicant	0.03E-04 COL2A1.SOX6
BMP2	growth factor	0.22E-04 COL2A1.IGFBP5.SOX6
APP	other	0.27E-04 CRABP1.H2AFV.HBQ2.IGFBP5.P
SNAI2	transcription regulator	0.81E-04 COL2A1.SOX10
ITGA5	transmembrane receptor	0.37E-04 COL2A1.PAX3
TRIM28	transcription regulator	0.86E-04 HBQ2.SOX6
CDX4	transcription regulator	0.33E-04 PAX3
miR-499-5p (and other)	miRNA microme	0.33E-04 SOX6
ZAK	kinase	0.33E-04 SOX6

発現変動起点 7.75 dpc [一峰性] 209 ps: 9グループに分類



[Upstream解析] (IPA)

© 2000-2015 QIAGEN. All rights reserved.
Upstream F-Fold Chang; Molecule T; Predicted A-Activation 2 p-value of c-Target molx Mechanistic Network

		p-value of c-Target molx Mechanistic Network
MYO6	other	0.07E-04 HESS
mir-368	microme	0.13E-04 HESS
MAML3	transcription regulator	0.13E-04 HESS
MAML2	transcription regulator	0.13E-04 HESS
ATN1	transcription regulator	0.05E-04 Marcks.NREP
SOX21	transcription regulator	0.20E-04 HESS

発現変動起点が胎生8.25日での解析結果

グループ1: 一峰性:なし、二峰性:なし
グループ2: 一峰性: 3 ps、二峰性: 2 ps
一峰性: 3 ps: Sox10 → Plp1, Ret
Tnnt2 → Myh7
Zfpm2 → Myh6, Myh7
二峰性: 2 ps: Myocd → Myh6, Myh7
Foxp1 → Myh6, Myh7
グループ3: 一峰性:なし、二峰性:なし
グループ4: 一峰性:なし、二峰性:1 ps
一峰性:1 ps: Snai2 → Cxcl12

このシグナルネットワークの上流を探索

例として、Tnnt2 → Myh7を選択

発現変動起点8.25 dpcのグループ2の当該遺伝子とその上流遺伝子のISH (EMAGEデータベース)

Tnnt2と
Myh7の
発現

Tnnt2

上流
遺伝子



Myh7

当該
遺伝子



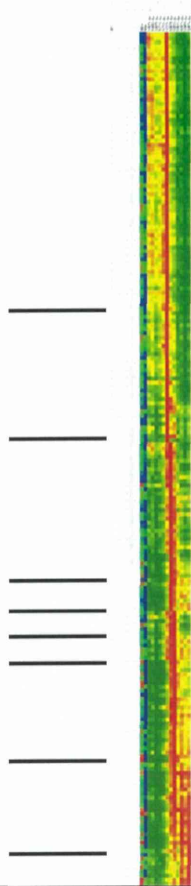
報告なし

Myh7: Amann R et al.,
Dev Biol 394(2): 228-241, 2014から引用

当該遺伝子の発現は、上流遺伝子の発現部位と同様な空間的発現パターン
→当該遺伝子は上流遺伝子のシグナルネットワークに属し機能

Tnnt2 → Myh7

発現変動起点 7.75 dpc [一峰性] 209 ps: 9グループに分類



Tnnt2はグループ7に存在

Upstream #	Fold Chang	Molecule T	Predicted A	Activation z	p-value of c	Target molecules in dataset
TBX5	2.374	transcriptio	Activated	4.51E-11	4.51E-11	ACTC1,ACTN2,ANKRD1,ATP2A2,MYL4, TNNT2
MYOCD	2.412	transcriptio	Activated	7.72E-11	7.72E-11	ACTC1,ACTN2,ATP2A2,MYL4, TNNI1, TNNT2
MEF2C	2.400	transcriptio	Activated	2.47E-10	2.47E-10	ACTC1,ACTN2,ATP2A2,MYL4, TNNI1, TNNT2
HAND2	2.180	transcriptio	Activated	1.21E-09	1.21E-09	ACTC1,ACTN2,ATP2A2,MYL4, TNNT2
GATA4	2.389	transcriptio	Activated	1.07E-08	1.07E-08	ACTC1,ACTN2,ANKRD1,ATP2A2,MYL4, TNNT2
STAT5B	1.342	transcription regulator		5.47E-07	5.47E-07	ACTC1,ANKRD1,ATP2A2,MYL4, TNNI1
MYOD1	2.200	transcriptio	Activated	9.40E-07	9.40E-07	ACTC1,MYL4,SIX1,TNNI1, TNNT2
CMYA5		other		2.91E-06	2.91E-06	ATP2A2, TNNI1
YY1		transcription regulator		4.02E-06	4.02E-06	ACTC1,ANKRD1,PSRC1,TNNI1, VEGFC
IRS1		enzyme		6.37E-06	6.37E-06	ACTC1,MYL4,TNNI1, TNNT2
SRF	1.951	transcription regulator		1.29E-05	1.29E-05	ACTC1,ANKRD1,MYL3,MYL4, TNNT2
NOS2	-2.000	enzyme	Inhibited	3.50E-05	3.50E-05	ACTC1,ATP2A2,MYL3, TNNT2

3

4

5

6

7

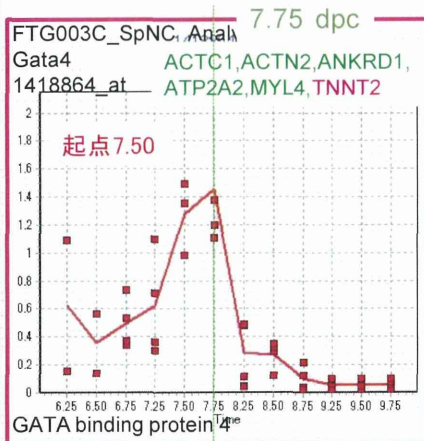
8

9

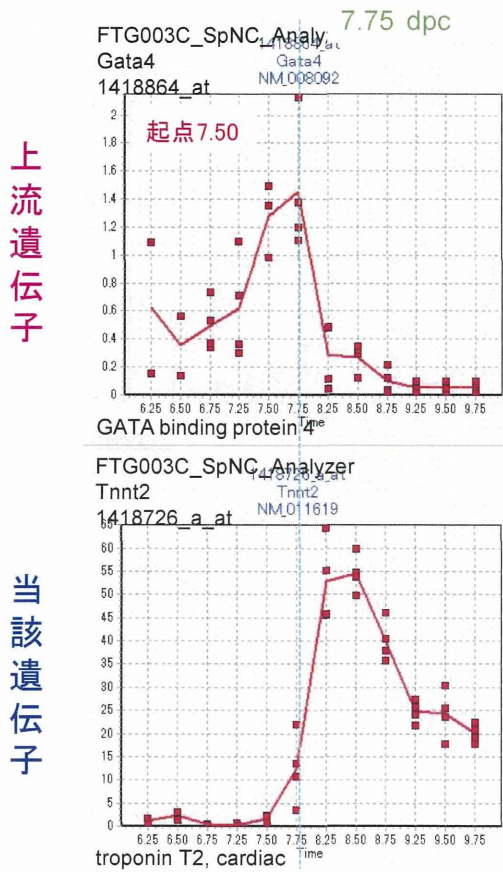
[Upstream解析] (IPA)

Upstream #	Fold Chang	Molecule T	Predicted A	Activation z	p-value of c	Target molecules in dataset
TBX5	2.374	transcriptio	Activated	4.51E-11	4.51E-11	ACTC1,ACTN2,ANKRD1,ATP2A2,MYL4, TNNT2
MYOCD	2.412	transcriptio	Activated	7.72E-11	7.72E-11	ACTC1,ACTN2,ATP2A2,MYL4, TNNI1, TNNT2
MEF2C	2.400	transcriptio	Activated	2.47E-10	2.47E-10	ACTC1,ACTN2,ATP2A2,MYL4, TNNI1, TNNT2
HAND2	2.180	transcriptio	Activated	1.21E-09	1.21E-09	ACTC1,ACTN2,ATP2A2,MYL4, TNNT2
GATA4	2.389	transcriptio	Activated	1.07E-08	1.07E-08	ACTC1,ACTN2,ANKRD1,ATP2A2,MYL4, TNNT2
STAT5B	1.342	transcription regulator		5.47E-07	5.47E-07	ACTC1,ANKRD1,ATP2A2,MYL4, TNNI1
MYOD1	2.200	transcriptio	Activated	9.40E-07	9.40E-07	ACTC1,MYL4,SIX1,TNNI1, TNNT2
CMYA5		other		2.91E-06	2.91E-06	ATP2A2, TNNI1
YY1		transcription regulator		4.02E-06	4.02E-06	ACTC1,ANKRD1,PSRC1,TNNI1, VEGFC
IRS1		enzyme		6.37E-06	6.37E-06	ACTC1,MYL4,TNNI1, TNNT2
NOS2	-2.000	enzyme	Inhibited	3.50E-05	3.50E-05	ACTC1,ATP2A2,MYL3, TNNT2
ADAM10		peptidase		7.00E-05	7.00E-05	ATP2A2,PKA3,PLP1
Calcineurin-A		group		2.22E-04	2.22E-04	ATP2A2, TNNI1
FOXA1		transcription regulator		2.94E-04	2.94E-04	ACTC1,PKA3, TNNI1
CNR1		g-protein coupled receptor		3.01E-04	3.01E-04	PKA3,SOX1,VEGFC
HEY2		transcription regulator		3.36E-04	3.36E-04	ANKRD1,MYL4
MEF2A		transcription regulator		3.86E-04	3.86E-04	ACTC1,ATP2A2
FOXA2		transcription regulator		6.87E-04	6.87E-04	ACTC1,PA,3 (2)
KMT2D		transcription regulator		6.90E-04	6.90E-04	TNNT2,TOX3,ZNF250
BMI1		transcription regulator		6.17E-04	6.17E-04	CADM1, VEGFC

発現変動起点7.75 dpcのグループ7の遺伝子の転写制御遺伝子の発現変動: 一峰性のもの



発現変動起点7.75 dpcのグループ7の当該遺伝子Tnnt2とその上流遺伝子の発現変動:
二峰性



上流遺伝子

当該遺伝子

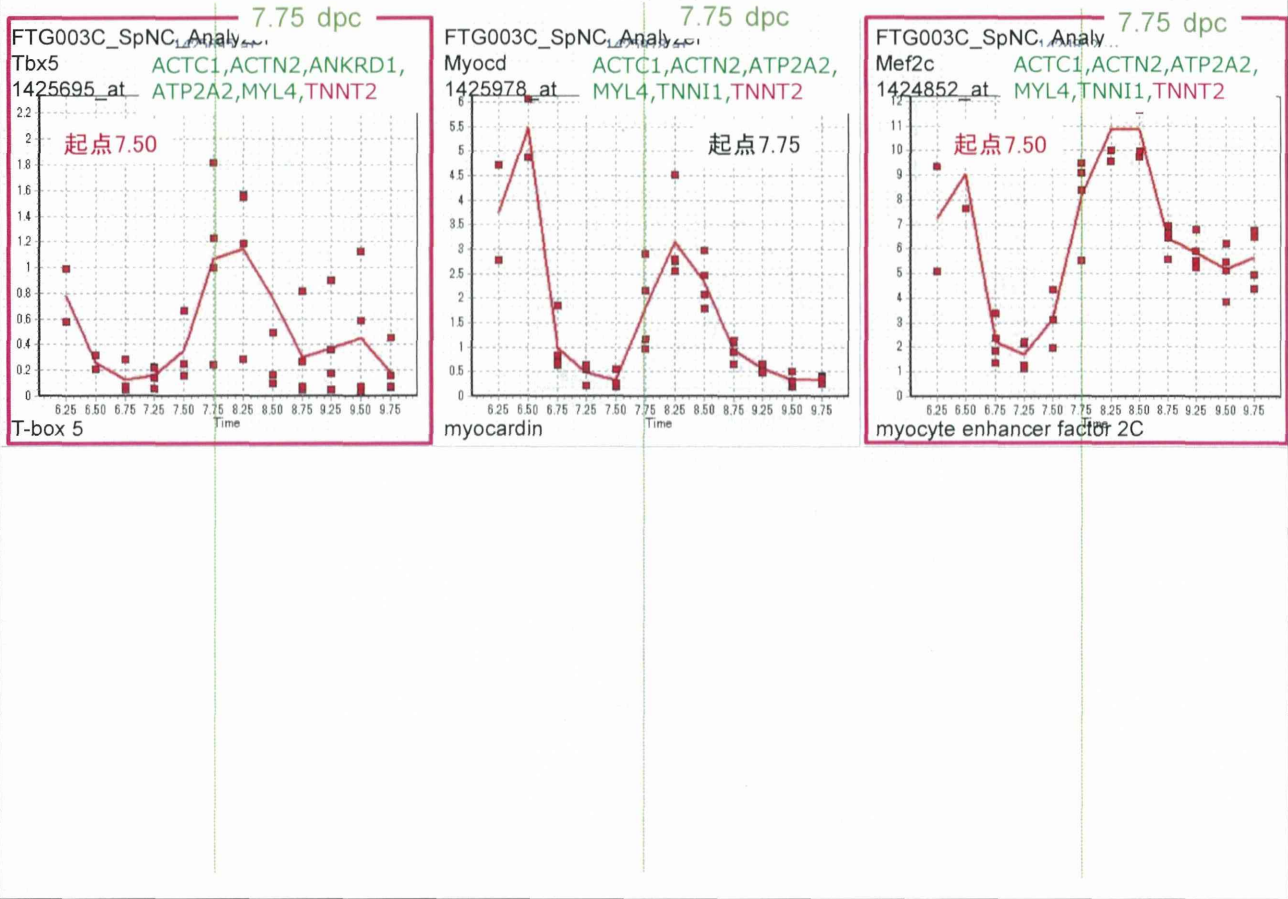
発現変動起点8.25 dpcのグループ2の当該遺伝子とその上流遺伝子のISH (EMAGEデータベース)



当該遺伝子の発現は、上流遺伝子の発現部位と同様な空間的発現パターン
→当該遺伝子は上流遺伝子のシグナルネットワークに属し機能

Gata4 → Tnnt2
→ Myh7

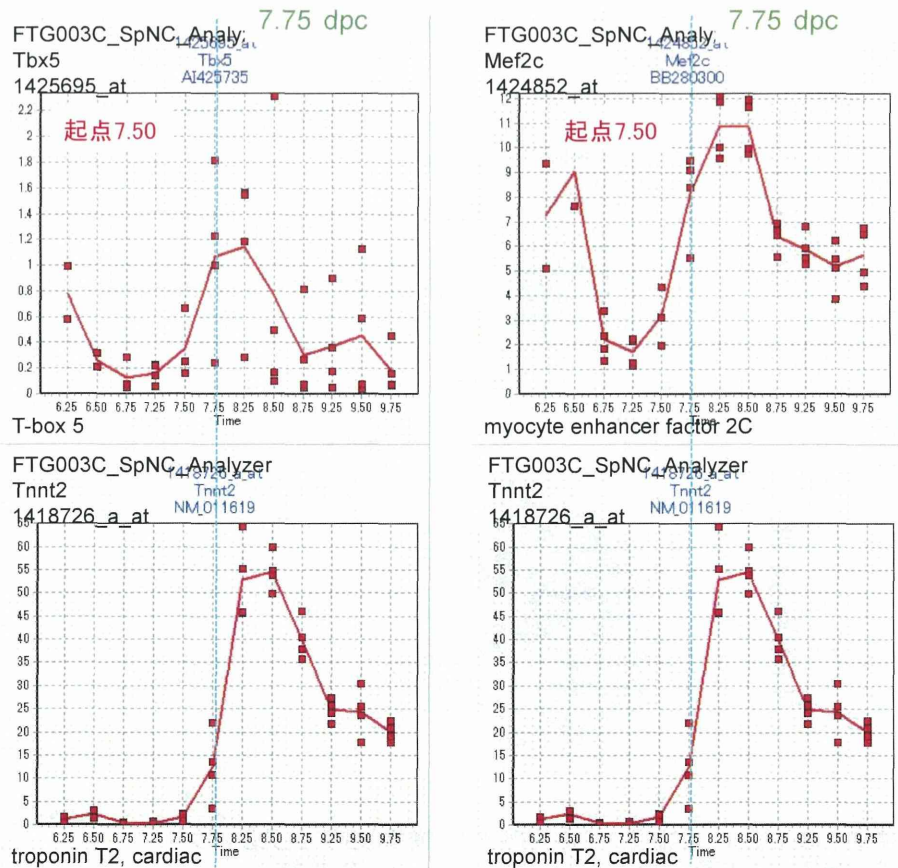
発現変動起点7.75 dpcのグループ7の遺伝子の転写制御遺伝子の発現変動：二峰性のもの



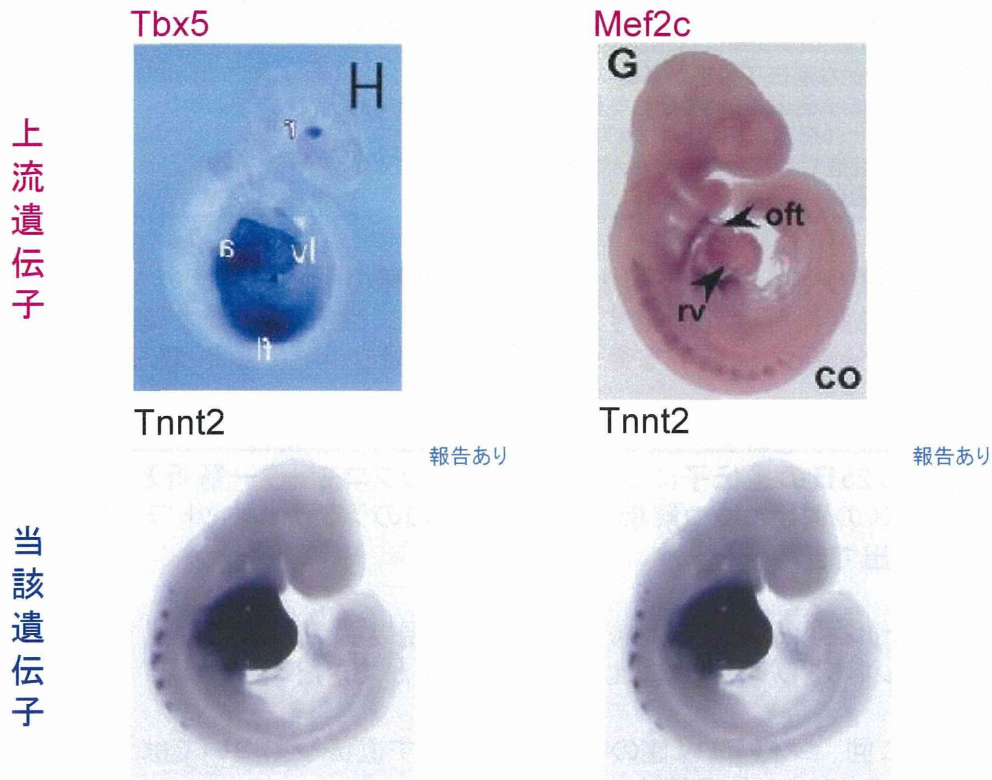
発現変動起点7.75 dpcのグループ7の当該遺伝子Tnnt2とその上流遺伝子の発現変動：二峰性

上流遺伝子

当該遺伝子



発現変動起点8.25 dpcのグループ2の当該遺伝子とその上流遺伝子のISH (EMAGEデータベース)



当該遺伝子の発現は、上流遺伝子の発現部位と同様な、あるいは隣接する空間的発現パターン
 →当該遺伝子は上流遺伝子のシグナルネットワークに属し機能

Tbx5, Mef2c → Tnnt2 → Myh7

下記のシグナルネットワークの描出ができた

Tbx5, Mef2c, Gata4 [起点胎生7.50日] → Tnnt2 [起点胎生7.75日] → Myh7 [起点胎生8.25日]

↓ iCM細胞作製と関係しているかもしれない

iCM細胞(誘導心筋細胞) (GATA4、Mef2c、Tbx5をマウス線維芽細胞に導入)

CeM, 2010 August 6; 142(3): 375-386. doi:10.1016/j.cell.2010.07.002.

Direct Reprogramming of Fibroblasts into Functional Cardiomyocytes by Defined Factors

Masaki Ieda^{1,2,3}, Ji-Dong Fu^{1,2,3}, Paul Delgado-Olguin^{1,2,4}, Vasanth Vedantham^{1,5}, Yohei Hayashi¹, Benoit G. Bruneau^{1,2,4}, and Deepak Srivastava^{1,2,3}

SUMMARY

The reprogramming of fibroblasts to induced pluripotent stem (iPS) cells raises the possibility that a somatic cell could be reprogrammed to an alternative differentiated fate without first becoming a stem/progenitor cell. A large pool of fibroblasts exists in the post-natal heart, yet no single "master regulator" of direct cardiac reprogramming has been identified. Here, we report that a combination of three developmental transcription factors (i.e., Gata4, Mef2c and Tbx5) rapidly and efficiently reprogrammed post-natal cardiac or dermal fibroblasts directly into differentiated cardiomyocyte-like cells. Induced cardiomyocytes expressed cardiac-specific markers, had a global gene expression profile similar to cardiomyocytes, and contracted spontaneously. Fibroblasts transplanted into mouse hearts one day after transduction of the three factors also differentiated into cardiomyocyte-like cells. These findings demonstrate that functional cardiomyocytes can be directly reprogrammed from differentiated somatic cells by defined factors. Reprogramming of endogenous or explanted fibroblasts might provide a source of cardiomyocytes for regenerative approaches.

目的

胎児発生過程におけるマスター遺伝子を基軸とした遺伝子発現ネットワークの網羅的解析

- ・胎児発生過程：自律的な遺伝子発現が多い
連続性のある遺伝子発現変動現象として長時間にわたるものであり、
遺伝子発現シグナルの流れを解析するのに適している
→ 活発な細胞増殖や多様な細胞分化が同時並行で起こるため、
要素分析が困難

平成26年度：

胎児発生過程に関与する遺伝子発現ネットワーク情報の網羅的導出

← 前年度の発現変動起点を同定する技術を利用し、全ての発現変動起点について候補遺伝子を抽出・分類し、網羅的な発生初期過程に絡むシグナルネットワークの描出

まとめ

- ・発現変動起点8.25日の遺伝子について、*in silico*のプロモーター解析及びwhole mount ISH データベースの利用しつつ解析した結果、既知のシグナルネットワークだけではなく未知のものも描出できた
- ・得られたシグナルネットワークについて、さらに発現制御の上流に位置する遺伝子を見だし、シグナルネットワークを拡大して描出する事ができた
- ・発現ピークが二回、つまり二峰性の発現変動を示す遺伝子については、発現変動起点が不明確であることから、遺伝子リストから除外している。
→ さらに詳細なシグナルネットワークの描出に向けて、2回目の発現変動起点も含めて抽出する事を検討予定