

クロマチン構造調節因子HMGN1による軟骨分化制御

講演者: **古沢 貴志**
< National Institutes of Health, USA >

日時: 2003年12月19日(金)
午後3時15分～午後4時15分
場所: C棟6階セミナー室

要旨:

High mobility group N (HMGN) タンパク質はクロマチンの構成単位であるヌクレオソームに特異的に結合するタンパク質ファミリーであり、凝集したクロマチン繊維を弛緩させる事によって転写制御因子のDNAへの結合を促進する働きを持つ。HMGN タンパク質の *in vivo* における分化過程の役割を明らかにするため、我々は Hmgn1 遺伝子のマウス胚発生過程における発現を *in situ* ハイブリダイゼーションによって調べた。9.5 日胚までは胚のほぼ全域で強い発現が見られたが、10.5 日胚以降では Hmgn1 の強い発現は特定の器官の上皮 - 間柔織 (肢芽、肺、腎臓、毛嚢など) に限定される様になった。この結果は Hmgn1 の発現量が組織の分化と密接に関係する事を示すと考えられる。これらの Hmgn1 の発現部位のうち、肢芽の形成過程において Hmgn1 は 10.5 日胚まで間柔織全体で強い発現が見られるが、発生段階が進むに従って発現は interdigit mesenchyme に限定される。この様な Hmgn1 の発現様式が、Sox9 の発現と相補的である事を見出した。Sox9 は軟骨分化を促進する制御因子である事から、肢芽において HMGN1 は間柔織細胞を未分化な状態に保つ役割を果たしており、細胞に軟骨への分化が誘導されると Hmgn1 の発現が無くなると予想した。*in vitro* における軟骨分化系 (micromass culture) を用いて検討した結果、micromass culture においても Hmgn1 と Sox9 の発現は相補的であり、Hmgn1^{-/-}マウス由来の肢芽間柔織細胞は Hmgn1^{+/+}マウスのものよりも早く分化した。更に、Hmgn1^{-/-}マウス由来の細胞に HMGN1 発現プラスミドを強制発現する事で分化の抑制が観察されたが、ヌクレオソームに結合できない変異体 HMGN1 発現プラスミドでは抑制はみられなかった。また Sox9 の発現は Hmgn1^{-/-}マウス由来の肢芽間柔織細胞において Hmgn1^{+/+}マウスのものよりも早期に強くみられ、HMGN1 の強制発現によって Sox9 の発現も抑制された。クロマチン免疫沈降によって、HMGN1 は Sox9 遺伝子に直接結合する事が示された。これらの結果から HMGN1 は Sox9 遺伝子を直接制御する事によって肢芽間柔織細胞を未分化な状態に保っており、Hmgn1 の発現の低下が軟骨分化の初期の段階に必要であると考えられる。

- Host -

胚誘導研究チーム 佐々木 洋 :078-306-0102(内線:4431) E-mail : sasaki@cdb.riken.jp