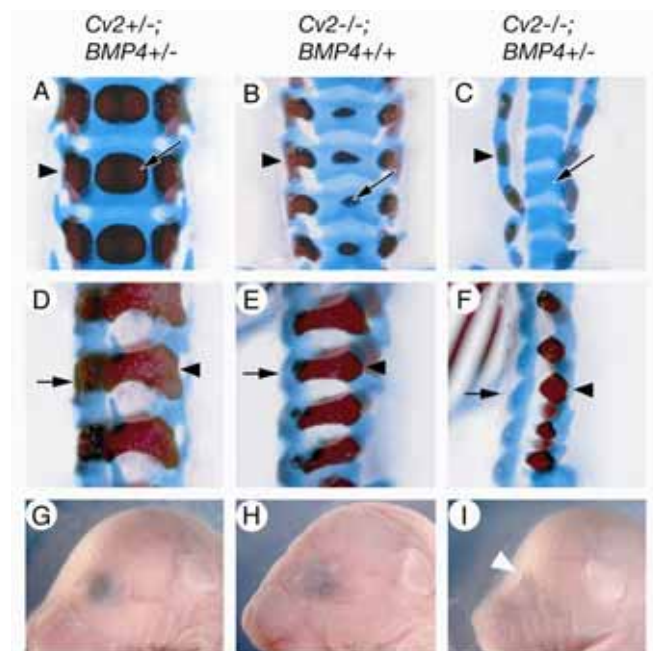


Cv2 が BMP シグナルを増強する

平成 18 年 11 月 28 日

理研 CDB 細胞分化・器官発生研究グループ（笹井芳樹グループディレクター）の池谷真研究員らは、マウスの発生において、Cv2 と呼ばれる遺伝子が BMP シグナルを局所的に増強していることを明らかにした。Cv2 は、ショウジョウバエの肩横脈(cross-veins)の形成において BMP シグナルを増強する遺伝子 *crossveinless2* との相同性から名付けられたが、マウスの発生では、骨や軟骨、腎臓、眼など数多くの組織や器官の形成に機能していることが明らかとなった。



Cv2 欠損マウスが Bmp 4 遺伝子を 1 コピー欠損すると、椎骨や眼の発生異常が顕著になることから、Bmp4 と Cv2 が協調的に機能していることが示された。さらに、この異常は Bmp4 遺伝子数の減少にしたがって顕著になった。

胚発生や形態形成に重要な影響を与えるシグナルの発現は、時期および部位特異的、そして量的にも厳密にコントロールされている必要がある。胚の腹側化に働くことが知られる BMP (bone morphogenic protein) もその一つだ。BMP シグナルは背側にも拡散するが、chordin などのアンタゴニストによって異所的な機能発現が抑制されている。正の調節も同様に重要だ。ショウジョウバエでは、chordin のホモログである Sog が BMP シグナルを増強すると考えられているが、脊椎動物では未だ良く分かっていない。

今回の研究は、BMP の調節因子である chordin や kielin に関連する遺伝子を探索するところから始まった。データベース検索によって幾つかの遺伝子が同定されたが、池谷らはそのうちの

一つ Cv2 に注目して研究を進めることにした。まず、ノックアウトマウスを作製して Cv2 欠損の影響を調べると、骨や軟骨などの形成に異常を来し、生後間もなく致死となることがわかった。Cv2 欠損マウスは脊椎や肋骨、頭蓋骨、四肢などの骨、咽頭や器官の軟骨が影響を受けていた。これらの異常は、Cv2 の欠損によって硬節（体節から生じ椎骨を形成する細胞集団）に由来する前駆細胞の分化が妨げられていることを示唆していた。しかし、胚胴部における遺伝子発現を RT-PCR によって調べると、これらの影響は、単なる Bmp 遺伝子の発現低下によるものではないことがわかった。培養細胞を用いて詳細な解析を行うと、Cv2 は BMP 受容体もしくはそれより上流で機能しているようだった。

そこで池谷らは、Cv2 と BMP シグナルの相互作用を調べるために、これらの遺伝子を一部または全部欠損する変異マウスを作製した。すると、Cv2 欠損マウスは、Bmp 4 遺伝子を 1 コピー失うと、椎骨や眼の発生異常が強化されることがわかった。この結果は、Cv2 と Bmp4 との間に協調的関係があることを示唆していた。

BMP は腎形成にも機能することが知られる。そこで彼らが Cv2 欠損マウスの腎臓についても調べると、正常なものに比べて小さく、腎系球体の数も減少していることがわかった。正常な腎間充織では Cv2 が強く発現していることから、この遺伝子が腎形成に重要な機能を持つことが示唆された。また、Cv2 に加えて、Cv2 と構造的に類似する kielin-cordin 関連分子 Kcp を欠損させると、腎臓の異常がより顕著になることから、これらの遺伝子が協調的に働いていることが示唆された。しかし興味深いことに、Kcp の欠損は Cv2 欠損による骨関連の異常には影響を与えていなかった。

このように Cv2 欠損による影響をさまざまな組織にわたって丹念に調べた結果、同じ BMP が機能する発生プロセスでも、椎骨や眼、腎臓などは影響を受ける一方、一部の骨形成や神経管の背腹軸パターンニングなどには影響がないことがわかった。この結果は、Cv2 が特定の発生プロセスのみにおいて BMP シグナルを増強していることを示している。Cv2 による部位特異的な BMP シグナルの増強がどのようなメカニズムによって実現しているのか、今後の解明が期待される。