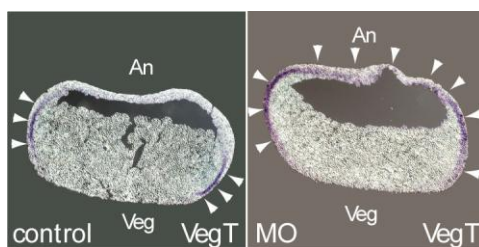


外胚葉決定因子 XFDL156 の分化制御メカニズム

平成 20 年 5 月 30 日

脊椎動物初期胚の発生過程では胚葉形成と呼ばれる細胞の系統分化が起きる。胚葉形成では外胚葉、中胚葉、内胚葉という三種類の細胞集団が形成され、外胚葉からは神経系組織、皮膚組織、感覚組織などが、中胚葉からは筋肉組織、骨格組織、血液組織、結合組織などが、内胚葉からは消化器、呼吸器などがそれぞれ発生していく。胚葉形成は細胞分化のもっとも初期的な段階の一つであり、多能性幹細胞の形成に続いて生体を構成するすべての細胞を産むための基本となるイベントといえる。今回笹井紀明研究員(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)らは、外胚葉の分化を決定するジンクフィンガー型転写因子 XFDL156 を同定した。さらに XFDL156 が、がん抑制遺伝子であり且つ中胚葉の分化誘導因子として知られる転写因子 p53 に結合してその機能を阻害することを明らかにした。この研究は *Cell* オンライン版(5 月 30 日付)に掲載される。

初期胚から外・中・内と三つの胚葉が分化するには様々な制御シグナルが関与している。その中でも神経系組織や皮膚組織、感覚組織となる外胚葉分化の制御機構は、分化誘導を決定する分子が未知であるなど、未だ不明の部分が多かった。笹井研究員らは、まずこの外胚葉分化決定因子を同定するため外胚葉化が進んだステージのアニマルキャップ(胚動物極側の中心領域)から cDNA ライブラリーを作成した。その中の約 2 万種の遺伝子に関して、中胚葉分化の初期マーカー Xbra に対する発現抑制を指標にスクリーニングを行ったところ、Zn フィンガー型転写因子 XFDL156 という遺伝子が同定された。XFDL156 はカエル胚の外胚葉予定領域に強く発現しており、胚に遺伝子導入すると Mix.2 や Xbra、Chordin、Vent1 など中胚葉マーカー遺伝子の発現が抑制された。逆に XFDL156 をノックダウンすると、中胚葉マーカーの発現が本来外胚葉になる領域にも見られるようになり、この領域で中胚葉分化が進んでいることが分かった。



左: 正常胚における中胚葉マーカー遺伝子(VegT)の発現。予定中胚葉領域に限局して発現しているのが分かる(矢印)。
右: XFDL156 をノックダウンした胚における VegT の発現。予定外胚葉領域にまで VegT 発現が拡大しているのが分かる(矢印)。

中・内胚葉誘導分子としては TGF- β ファミリーの一つである Activin とその下流経路がまず思いつく。しかし、XFDL156 はこの経路を阻害して中胚葉化を抑制しているわけではなかった。そこで笹井研究員は他の経路の可能性を探ったところ、がん抑制遺伝子として有名な転写因子 p53 が中胚葉分化に必要な分子であることが分かった。興味深いことに、XFDL156 を過剰発現すると p53 による転写活性が阻害され、中胚葉分化を抑制した。さらに詳細に解析を進めたところ、XFDL156 は p53 に直接結合して、p53 と DNA の相互作用を負に制御していることが分かった。XFDL156 により DNA に結合できなくなった p53

は Mix.2 など中胚葉化を促す分子の遺伝子発現を誘導できず、中胚葉分化が抑制されると考えられる。また、p53 はアポトーシスを誘導し細胞のがん化を抑制するが、XFDL156 はこの機能も阻害することが分かった。XFDL156 は発生段階だけでなく様々な場面において p53 の抑制因子として機能出来ることが示唆される。

また、XFDL156 と同じ構造を持つ遺伝子が哺乳類にも保存されていることが明らかになった。XFDL156 とよく似た構造を持つマウス Zn フィンガー型転写因子である mZfp12 と mZfp74 が外胚葉に強く発現しており、これらの転写因子は XFDL156 と同様にやはり p53 に結合して中胚葉化を抑制した。このことから、胚葉形成における XFDL156 の役割は種間で非常に高く保存されている機能であると考えられる。

今回の研究は、今まで不明であった外胚葉決定因子を同定し、さらにそのメカニズムを解明した点において今後の胚発生研究に非常に有意義な成果である。笹井研究員は今後のこの研究の展開について「多様な機能を持つ p53 が発生段階でどのように制御を受けるのかも興味深いところ」と語る。p53 は細胞死をはじめゲノムの安定性など様々な細胞現象に関わる分子である。p53 を制御する XFDL156 の詳細な機能解析は、発生現象における新たな知見を見出す重要な手掛かりとなるかもしれない。

また、多能性幹細胞から外胚葉分化の決定機構が解明されたことにより、同じく多能性幹細胞である ES 細胞の分化制御機構の解明にも大きな貢献となり得る。ES 細胞を再生治療に用いるためには神経や皮膚など特定の組織へと分化させる必要があるが、その分化を完全に制御することは未だ研究段階である。今回の研究を手がかりに、ES 細胞から外胚葉、更に神経や皮膚など様々な種類の細胞の分化を効率的に誘導し、治療に応用し得る可能性が広がって行くことが期待される。