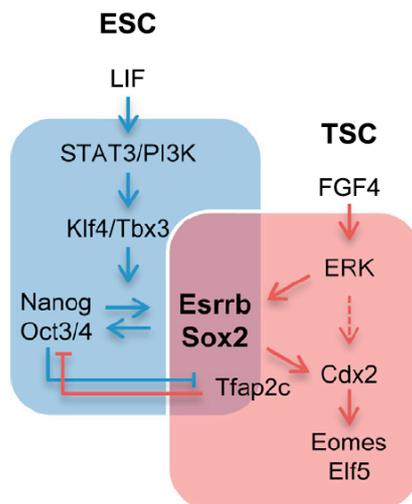


Sox2 が幹細胞性を維持するメカニズム

2013年11月7日

哺乳類の胚発生では、胚盤胞の形成に伴って最初の明確な細胞分化が起こる。この時期になると、胚の内側に内部細胞塊が、外側に栄養外胚葉が形成される。内部細胞塊（培養したものは ES 細胞と呼ぶ）はやがて一個体を形成する細胞集団で、自己複製能と分化多能性を兼ね備えた多能性幹細胞である。一方、初期の栄養外胚葉は栄養芽幹細胞（TS 細胞）で構成され、将来は胎盤の一部をつくる。転写因子の一つ Sox2 は、ES 細胞や TS 細胞、さらには神経幹細胞などで幹細胞性の維持に機能していることが知られる。しかし、異なる細胞種において Sox2 がどのように幹細胞性を維持しているのか、その仕組みは良く分かっていない。

理研 CDB の足立健次郎研究員（多能性幹細胞研究プロジェクト、丹羽仁史プロジェクトリーダー）らは、Sox2 が ES 細胞と TS 細胞では異なるシグナル経路に制御され、また、異なる遺伝子セットを活性化して幹細胞性の維持に寄与していることを明らかにした。この研究成果は *Molecular Cell* 誌の 11 月号に掲載される。



今回の結果から予想される幹細胞性維持のネットワーク。Sox2 は ES 細胞 (ESC) では LIF に制御され、TS 細胞 (TSC) では FGF4 に制御されている。Sox2 の結合パートナーが Oct3/4 から Tfap2c に変わると転写活性化される遺伝子セットも変わり、その結果、ES 細胞から TS 細胞が誘導される。Oct3/4 と Tfap2c は相互抑制的であることが予想される。

彼らは以前の研究で、ES 細胞で多能性の維持に必須の遺伝子 Oct3/4 を欠損させると、ES 細胞が TS 細胞へと変化することを示していた。また、TS 細胞の幹細胞性の維持には FGF4 が必須であることが知られていた。今回、ES 細胞から TS 細胞に変化する際の遺伝子発現の変化を追ったところ、TS 細胞では FGF4 が Sox2 と Esrrb を活性化していることがわかった。これら 2 つの遺伝子を強制発現すると TS 細胞の幹細胞性は維持され、FGF4 の機能を代替できることも見いだした。ES 細胞では LIF の下流で Sox2 が活性化されることから (科学ニュース 2009.7.8)、ES 細胞と TS 細胞では Sox2 が異なるシグナル経路によって制御されていることが明らかになった。

次に、TS 細胞において Sox2 を欠損させる実験を行った。すると、Esrrb などの TS 細胞マーカーの発現が減少し、より分化の進んだ栄養外胚葉細胞のマーカーが上昇した。また、実際に TS 細胞の自己複製能も徐々に低下することがわかった。さらに、網羅的な遺伝子発現解析を行ったところ、ES 細胞と TS 細胞では、Sox2 のターゲット遺伝子が大きく異なることが示された。Sox2 は ES 細胞と TS 細胞で、異なる遺伝子セットを介して幹細胞性の維持と分化の抑制に機能していたのだ。

では、Sox2 は ES 細胞と TS 細胞でターゲット遺伝子をどのように変えているのだろうか。Sox2 の DNA 結合解析やタンパク結合解析を行なった結果、Sox2 は単独ではなく他の転写因子と結合して機能していることがわかった。具体的には、ES 細胞では Oct3/4 と結合し、TS 細胞では Tfp2c と結合していた。Sox2 はパートナーを変えることで DNA の異なる領域に誘導され、ターゲット遺伝子が大きく変化していたのだ。

これらの結果は、ES 細胞と TS 細胞において、Sox2 が異なる制御ネットワークの中で機能しながらも、いずれも幹細胞性の維持と分化の抑制に重要な役割を果たしていることを示していた。丹羽プロジェクトリーダーは、「これまでシグナル伝達経路の組み合わせの変化が細胞種の多様性を生み出していると考えられてきました。その際、個々のシグナル伝達経路を構成する因子やその順番は大きくは変わらない、というのが一般的な考え方です。ところが今回の結果は、ある転写因子の上流や下流は状況によって大きく変わり得ることを示しており、それが細胞種の多様性、さらには進化の一つの駆動力になった可能性があります」と語った。