

## 哺乳類の胎児発生に必要な遺伝子座を発見 ～*Cables 2*と隣接遺伝子の不思議な関係～

私たちの体の設計図であるゲノムには、2万の遺伝子が書き込まれています。遺伝子はONとOFFを時間的空間的に正確に制御され、一つの受精卵から60兆個の細胞からなる私たちの体を作り出しています。まさに奇跡です。哺乳類の種によって染色体の数は異なりますが、遺伝子の並びは種を超えてゲノムの領域ごとに類似しています。おそらく隣接する遺伝子は異なる機能を持っていたとしても隣接しなくてはならない理由がそこに隠されているのかも知れません。その解明にはゲノムや遺伝子を自由自在に哺乳類個体で操作する必要があります。

本研究では、複数の遺伝子改変マウスを作製・解析し、*Cables2*という遺伝子と隣接する遺伝子の不思議な関係を明らかにしました。*Cables2*は*Cables*ファミリーに属するタンパクで、その分子構造から他の酵素の働きを仲介する基質として機能するものと考えられています。哺乳類や鳥類、魚類など脊椎動物に存在する遺伝子ですが、*Cables2*の個体における役割は全く不明でありました。

*Cables2*遺伝子座全体を欠損させた*Cables2d*マウス胚は、子宮に着床後、早期に発育遅延を示し、細胞死を増加させ、胚性致死を引き起こすことが分かりました。また、*Cables2d*マウス胚でどのような遺伝子発現の異常が起きているかを調べたところ、*Cables2*遺伝子と隣接する*Rps21*遺伝子の発現が低下し、一方でp53が標的とする遺伝子の発現が増加していました。

さらに*Cables2*と*Rps21*の胚発生における機能的関係を調べるため、複数の遺伝子改変マウスを作製し、その胚の発達を検討しました。その結果、*Cables2*遺伝子座の完全欠損が*Rps21*遺伝子の発現抑制を導き、p53経路を介した胚性致死に関わることが分かりました。一方で*Rps21*遺伝子の発現が減少しても、*Cables2*遺伝子の発現があれば胚性致死を回避できる複雑な遺伝的関係にあることが判明しました。本研究はマウス胚発生における*Cables2*遺伝子座の重要性に新たな光を当てています。

### 研究代表者

筑波大学医学医療系/トランスボーダー医学研究センター/生命科学動物資源センター

杉山 文博 教授

Tra Thi Huong Dinh 助教

## 研究の背景

本研究チームではこれまで、Cables1 がマウスの脳梁形成に深く関わっていることを明らかにしてきました。哺乳類の Cables ファミリーには二つのタンパク質があり、一つが Cables1、もう一つが Cables2 です。Cables1 は、*in vitro* および *in vivo* においてその機能が明らかになってきましたが、Cables2 は個体レベルで何のために働いてしているのかは全く研究されていませんでした。発育する哺乳類個体での遺伝子機能の解明に最も効果な方法は、標的遺伝子を操作した遺伝子改変マウスの作製とその表現型の解析です。今回、私たちは複数の遺伝子改変マウスを作製・解析し、Cables2 遺伝子座がマウスの胚発生にどのように関わっているかを検討しました。

## 研究内容と成果

Cables2 遺伝子座はマウスの第 2 番染色体のテロメア側に位置し、10 個のエクソンからなります。Cables2 の個体レベルでの機能を解明するため、これを完全に欠損する Cables2d マウスモデルを作製しました。興味深いことに、この Cables2 遺伝子座を欠くマウスでは胎生 6.5 日の原腸胚<sup>注1)</sup> から発育遅延が見られ、胎生 7.5 日目で細胞死が増加し、その後胚性致死することが明らかになりました。次に、Cables2d の原腸胚でどのような遺伝子の発現に異常をきたしているのか調べたところ、Cables2 遺伝子の発現が見られないことはもちろんのこと、染色体上において Cables2 に隣接する Rps21<sup>注2)</sup> 遺伝子の発現が 50%低下し、一方で細胞死に関わる p53<sup>注3)</sup> の複数の標的遺伝子の発現が増加していました。

胚性致死における Cables2 と Rps21 の機能的関係を明らかにするため、Cables2 遺伝子発現のみが欠損するマウス、Rps21 遺伝子発現のみが欠損するマウス、さらに外来性 Cables2 遺伝子を発現する Cables2d マウスを作製し、その胚発生を検討しました。その結果、原腸胚形成において Cables2 遺伝子座の完全欠損が Rps21 遺伝子発現を抑制させること、Rps21 遺伝子の発現低下は p53 経路の亢進を介して胚性致死を導くこと、一方で Cables2 遺伝子発現はその p53 経路亢進による影響を回避する働きがあることが明らかになりました。

## 今後の展開

本研究は Cables2 と Rps21 が未知の機構でマウスの原腸胚形成に関わっているという新規の知見をもたらしました。原腸胚は、急速に細胞増殖を促進させ、細胞死に対し感受性が高く、外胚葉、中胚葉、内胚葉へと分化する極めて重要な胚発生時期です。今後、私たちは原腸胚における Rps21 の減少がどのような機構で p53 を活性化させるのか、一方で Cables2 が p53 の活性をどのように抑制するのかを解明していく予定です。これらの研究を通して、原腸胚形成の分子機構に新しい視点が開かれると共に、がん抑制遺伝子である p53 の新たな抑制機構の発見が導かれる可能性があります。

## 参考図

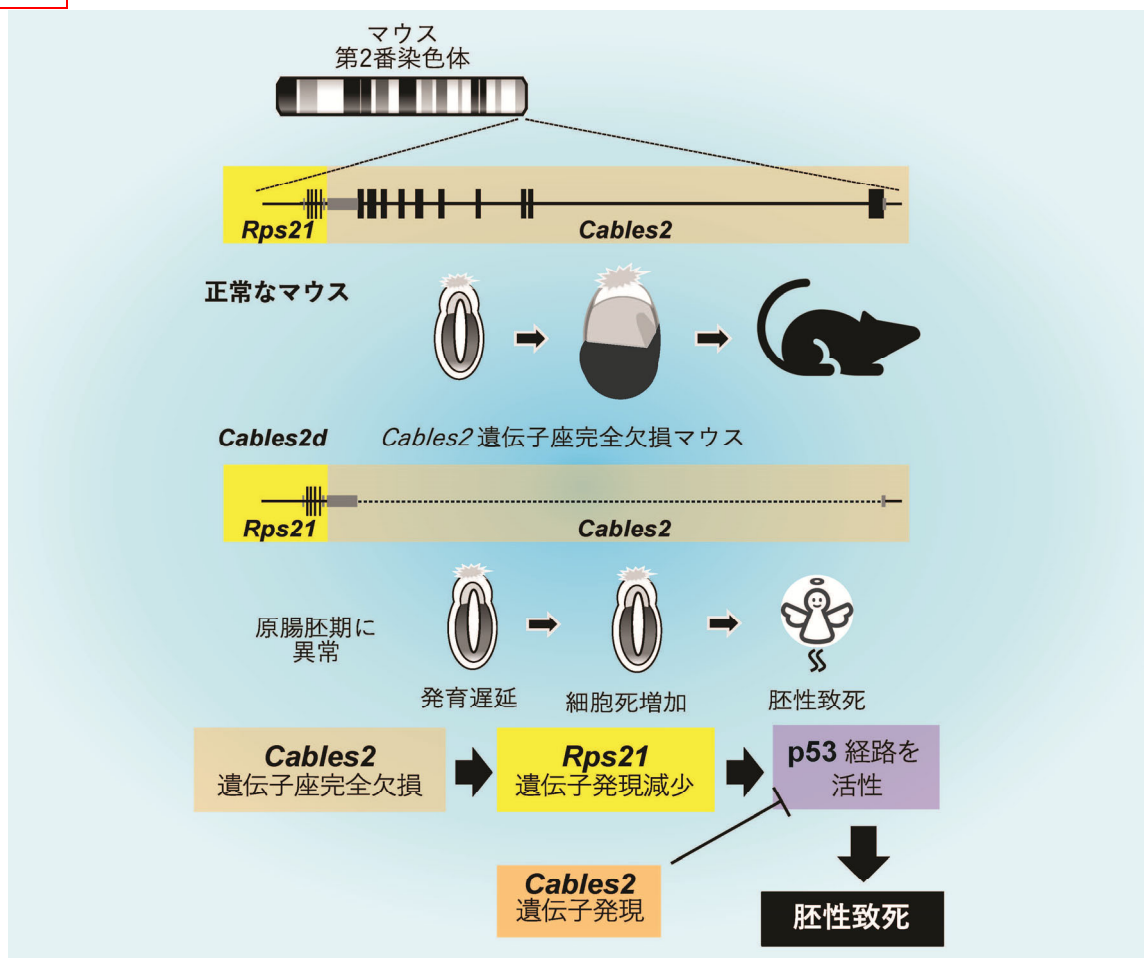


図 *Cables2* 遺伝子座完全欠損による胚性致死

## 用語解説

### 注1) 原腸胚

胚発生の重要な一段階である。受精卵は胚盤胞に発達し、子宮に着床、栄養外胚葉が胎盤を形成し、胎児となる内部細胞塊が円筒胚に発育する。その後未分化な幹細胞は原腸胚で三胚葉（外胚葉、中胚葉、内胚葉）に分化し、器官形成へと向かって行く。

### 注2) *Rps21*

リボソームはタンパク質合成の場として機能する細胞小器官である。40S と 60S サブユニットからなり、4 種類の RNA と 80 種類のリボソームタンパク質から構成されている。*Rps21* は 40S サブユニットの構成要素となるリボソームタンパク質の一つである。

### 注3) p53

最も良く知られているがん抑制遺伝子であり、細胞分裂の調節において不可欠なタンパク質である。細胞の DNA が損傷を受けた場合、修復させるか細胞死させるかを決定する上で重要な役割を担う。

## 研究資金

本研究は、科研費（20H0044、19K16020、17H03568、17K07130、26221004）および筑波大学生存ダイナミクス研究センター共同研究プロジェクト（182107）の支援にて実施しました。

## 掲載論文

【題名】 Disruption of entire *Cables2* locus leads to embryonic lethality by diminished *Rps21* gene expression and enhanced p53 pathway.

(*Cables2* 遺伝子座の完全欠損は *Rps21* 遺伝子発現の減少と p53 経路の亢進を介して胚性致死を導く)

【著者名】 Tra Thi Huong Dinh<sup>1,2,3,4</sup>、伊関大敬<sup>5</sup>、水野聖哉<sup>1,4</sup>、水野（飯島）沙織<sup>1,5</sup>、谷本陽子<sup>1</sup>、大徳陽子<sup>1</sup>、加藤花名子<sup>1</sup>、濱田優子<sup>1</sup>、Ammar Shaker Hamed<sup>1,7</sup>、鈴木 颯<sup>1,7</sup>、村田知弥<sup>1,4</sup>、村谷匡史<sup>4,8</sup>、依馬正次<sup>9,10</sup>、金 俊達<sup>11,12</sup>、石田純治<sup>11</sup>、深水昭吉<sup>11</sup>、加藤光保<sup>4,13</sup>、高橋 智<sup>1,4</sup>、八神健一<sup>1</sup>、Valerie Wilson<sup>14</sup>、Ruth M Arkell<sup>15</sup>、杉山文博<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> 筑波大学生命科学動物資源センター、

<sup>2</sup> 筑波大学大学院ヒューマンバイオロジー学位プログラム

<sup>3</sup> ホーチミン医科大学

<sup>4</sup> 筑波大学トランスポーター医学研究センター

<sup>5</sup> 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS)

<sup>6</sup> 理科学研究所バイオリソース研究センター

<sup>7</sup> 筑波大学大学院人間総合科学研究科

<sup>8</sup> 筑波大学医学医療系ゲノム生物学研究室

<sup>9</sup> 滋賀医科大学動物生命科学研究センター

<sup>10</sup> 京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点

<sup>11</sup> 筑波大学生存ダイナミクス研究センター

<sup>12</sup> 富山大学和漢医薬学総合研究所

<sup>13</sup> 筑波大学医学医療系実験病理研究室

<sup>14</sup> エジンバラ大学

<sup>15</sup> オーストラリア国立大学

【掲載誌】 eLife

【掲載日】 2021年5月5日

【DOI】 10.7554/eLife.50346

## 問い合わせ先

【研究に関すること】

杉山 文博（すぎやま ふみひろ） 教授

筑波大学医学医療系/トランスポーター医学研究センター/生命科学動物資源センター

URL: <http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/lab-animal/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: [kohositu@un.tsukuba.ac.jp](mailto:kohositu@un.tsukuba.ac.jp)