



関西学院大学
KWANSEI GAKUIN UNIVERSITY

+

「哺乳類の多能性ネットワークの起源は運動ニューロンにあった」 -遺伝子の使い回しによる多能性ネットワークの改変-

報道各位

関西学院広報室

関西学院大学工学部の関由行(せきよしゆき)准教授、理化学研究所の生命機能科学研究センター一分子配列比較解析ユニットの工樂樹洋ユニットリーダー、中央研究院のJr-Kai Yu(台湾)らの共同研究グループは、哺乳類の多能性ネットワークの進化的起源が運動ニューロンに存在することを突き止めました。マウスやヒトの多能性幹細胞の維持には転写因子 PRDM14 が必須です。今回関らは、PRDM14 の系統分布を調べたところ、原始的な後生動物である刺胞動物(イソギンチャク、サンゴなど)のゲノムから後口動物全般に広く分布していることを明らかにしました。また、PRDM14 は転写制御因子 CBFA2T と結合して機能を発揮しますが、PRDM14-CBFA2T を中心とした転写因子ネットワークが、頭索動物であるナメクジウオや硬骨魚類のゼブラフィッシュにおいて、運動ニューロンで機能していること突き止めました。この結果は、四肢動物(有尾両生類、爬虫類)の出現前後に、PRDM14-CBFA2T を中心とした転写因子ネットワークが多能性細胞で「転用(使い回し)」されたことを強く示唆しています。生物は新たな胚体外組織を獲得することで、陸上での産卵(爬虫類)や胎生(有胎盤類)を可能としてきました。胚体外組織の複雑化には初期胚における多能性細胞の未分化性を長期間維持する必要があります。今回の研究成果は、多能性ネットワークの進化的起源や変容経緯の解明のみならず、進化的な胚体外組織のイノベーションの理解に繋がることが期待できます。

この研究成果は英国科学雑誌『Development』オンライン版(1月28日付)に掲載されました。

ポイント

- ・ 転写因子 PRDM14 は、原始的な後生動物である刺胞動物(イソギンチャク、サンゴなど)のゲノムから存在しており、後口動物全般のゲノムに分布している。
- ・ ウニ PRDM14 単独ではマウス PRDM14 の機能をレスキューできないが、PRDM14 のパートナー分子である CBFA2T2 のオーソログであるウニ CBFA2T との共発現によってレスキューされる。
- ・ 頭索動物であるナメクジウオにおける *Prdm14* の発現解析を行ったところ、多能性細胞や生殖系列での発現はなく、発生初期の運動ニューロン特異的に発現していた。

- ・ 四肢動物の出現前後に PRDM14-CBFA2T2 を中心とした転写因子ネットワークが運動ニューロンから多能性・生殖細胞へ「転用」された可能性が考えられる。

1. 研究の背景と経緯

多能性幹細胞(ES/iPS 細胞)は生殖細胞を含む体を構成するすべての細胞への分化能力をもつため、再生医療や創薬研究への応用が進められています。マウス ES 細胞を用いた多能性制御ネットワーク解析によって、転写因子 POU5F1 (OCT4)や NANOG が転写因子ネットワークのハブとして機能していることが示されてきました。一方で、近年のゲノム解析から POU5F1 や NANOG は軟骨魚類(サメ、エイなど)が分岐・出現した時期にゲノムに出現した可能性が推定されており、非脊椎後口動物では POU5F1 と NANOG 以外の転写因子ネットワークの存在が想定されています。しかしながら、非脊椎後口動物における多能性ネットワークは全く分かっていません。そこで、本研究ではマウス ES 細胞の未分化性維持に関与する転写因子、PRDM14 の系統分布、分子進化及び発現パターンの種間比較解析を切り口に、多能性ネットワークの進化的起源と変容経緯の解明を試みました。

2. 研究成果

まず、後生動物のゲノムデータベースを用いて、*Prdm14* の系統分布を調べたところ、他の多能性制御遺伝子 *Pou5f1* や *Nanog* とは異なり、二胚葉性の動物である刺胞動物(イソギンチャク、サンゴ)のゲノムからその存在が確認でき、マウス、ヒトが含まれる後口動物全般に広く分布していることが分かりました。マウス ES 細胞で *Prdm14* をノックアウト(KO) すると分化することが示されています。そこで、いくつかの動物種(ウニ、ナメクジウオ、ゼブラフィッシュ)の PRDM14 オースログがマウス PRDM14 の機能をレスキューできるか否か検証を行ったところ、ウニ PRDM14 以外のナメクジウオ、ゼブラフィッシュ PRDM14 は機能補完できることが分かりました。また、マウス PRDM14 は転写制御因子 CBFA2T2 と複合体を形成することで機能を発揮することが他のグループによって示されていました。そこで、PRDM14 オースログのレスキュー活性と CBFA2T2 との結合関係に相関性があるか調べたところ、ウニ以外の PRDM14 オースログはマウス CBFA2T2 と結合できることが分かりました。この結果を受け、棘皮動物(ウニ)と頭索動物(ナメクジウオ)の共通祖先から、頭索動物へ進化する過程で、PRDM14 は CBFA2T2 との結合能を獲得し、PRDM14-CBFA2T2 複合体として新たな機能を獲得したのではないかと初考えていました。一方で、ウニ PRDM14 とマウス CBFA2T2 は、種差が原因で結合できない可能性も残されていました。そこで、ウニ PRDM14 と共にウニ CBFA2T2 を発現させ、マウス *Prdm14* KO ES 細胞の未分化性維持活性を調べたところ、予想と反して未分化性を維持できることが分かりました。さらに、このウニ PRDM14-ウニ CBFA2T2 を共発現した *Prdm14* KO ES 細胞でさらにマウス *Cbfa2t2* を KO しても ES 細胞の未分化性は維持され

ていました。これらの結果は、PRDM14の機能はCBFA2T2に強く依存しており、進化の過程においてもその結合が維持された状態で、PRDM14とCBFA2Tの分子進化(共進化)が起きたことを強く示唆しています。

哺乳動物(ブタ、マウス、サル、ヒト)において、*Prdm14*は多能性細胞や生殖系列特異的に発現していることが知られています。そこで、*Pou5f1*や*Nanog*が存在しないナメクジウオ胚における*Prdm14*の発現パターンを調べたところ、運動ニューロン特異的に発現していることが分かりました。この*Prdm14*の運動ニューロンでの発現は*Pou5f3*(*Pou5f1*のパラログ)や*Nanog*が存在するゼブラフィッシュでも保存されていることが分かっています。これらの結果から、PRDM14-CBFA2Tによる転写因子ネットワークが四肢動物の出現前後(有尾両生類、爬虫類)に、運動ニューロンから多能性細胞で「転用(使い回し)」された可能性が考えられます。

3. 今後の期待

四肢動物の進化の中で大きなイノベーションは、胚体外組織の複雑化です。特に哺乳類は複雑な胚体外組織を作るために、胚体の起源であるエピブラスト(多能性細胞)の未分化性を長期間維持する必要があります。転写因子PRDM14は未分化性を維持する転写因子ネットワークを強く安定化するため、進化的にPRDM14-CBFA2T複合体が多能性ネットワークに組み込まれたことで、多能性細胞の未分化性が長期間維持されるようになり、胚体外組織の複雑化が行ったのではないかと推測できます。このように、今回の研究成果は、多能性ネットワークの進化的起源や変容経緯の解明のみならず、進化的な胚体外組織のイノベーションの理解に繋がることが期待できます。

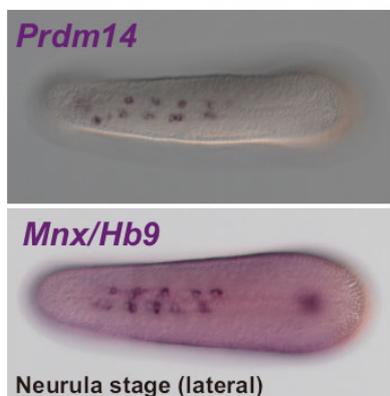


図1 ナメクジウオ胚(神経胚期)における*Prdm14*と*Mnx*の発現解析

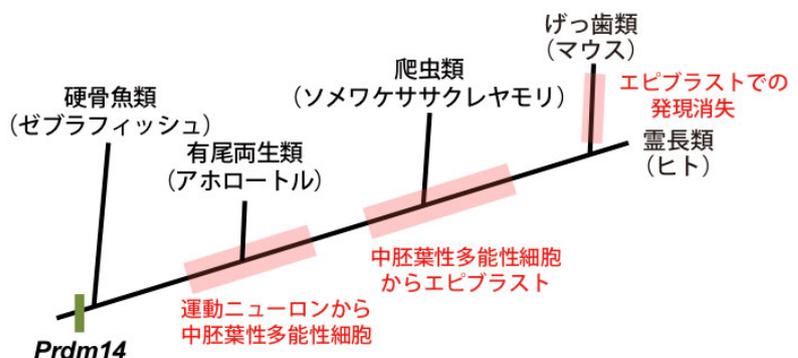


図2 PRDM14の進化的発現変化

【論文タイトル】

原題: Co-option of the PRDM14–CBFA2T complex from motor neurons to pluripotent cells during vertebrate evolution

【タイトル和訳】:脊椎動物の進化における PRDM14-CBFA2T 複合体の運動ニューロンから多能性細胞への転用

【著者名】

Masanori Kawaguchi, Kota Sugiyama, Kazumi Matsubara, Che-Yi Lin, Shigehiro Kuraku, Shota Hashimoto, Yoshiaki Suwa, Luok Wen Yong, Koji Takino, Shota Higashida, Daisuke Kawamura, Jr-Kai Yu, Yoshiyuki Seki

【用語解説】**注1) ES 細胞:**

発生初期に存在する多能性細胞、内部細胞塊から樹立した多能性幹細胞

注2) PRDM14:

PRDM14 は、リジンのメチル化酵素の機能ドメインである SET ドメインに類似した PR ドメインと DNA 結合ドメインであるジンクフィンガーを持つ転写制御因子。ノックアウトマウスの解析から、マウスにおいて始原生殖細胞の形成及び ES 細胞の樹立に必要であることが示されている。

注3) 遺伝子の転用:

進化の過程で既存の遺伝子を新たな組織で使い回すこと。

注4) 後口動物:

原口が肛門となる動物群の総称。

注5) 非脊椎後口動物:

後口動物の中で脊椎を持たない動物群の総称

問い合わせ先

■TEL 広報室 0798-54-6017

■関西学院大学 理工学部 生命医化学科

関 由行 准教授

Email: yseki@kwansei.ac.jp

TEL: 079-565-7295