

報道関係各位

2020年6月1日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「脊椎動物のボディープランの上位遺伝子プログラムを解明」 — Lin28aによるRNAとエピジェネティックス両階層の制御—

【ポイント】

- 医学・生物学において注目される遺伝子 Lin28a が脊椎動物の形づくりに関わることを見出しました。
- 生物の形づくりの遺伝子プログラムである「Hoxコード」がLin28aによって制御されることを示しました。
- Lin28a は RNA 階層での制御とエピジェネティックスの制御の両方を行うことがわかりました。
- Lin28a は、癌や炎症、再生医療でも注目されており、本発見の更なる研究が期待されます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科システム発生再生医学分野の浅原弘嗣教授らの研究グループは、癌や炎症でも重要なノンコーディング RNA である let-7 とその調節因子 Lin28a の分子経路が軸方向のパターン形成中にポリコーム制御を介して「Hox コード」を規定していることを新たにつきとめました。この研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST)、国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 CREST、文部科学省科学研究費補助金ならびに米国国立衛生研究所の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は国際科学誌 eLife に 2020 年 5 月 29 日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

脊椎動物には、4 種類の Hox 遺伝子クラスターが存在し、それぞれの相補・協調的な時空間特異的な発現が体の形づくり、ボディープランを決定しますが、その更に上位における分子制御メカニズムはまだ十分明らかではありません。近年の著しい RNA 研究の発展により、非翻訳型機能的 RNA による遺伝子発現制御機構の生理、病理学的重要性が明らかになりつつあります。なかでも、比較的小さなタンパクにならない RNA であるマイクロ RNA の一つ let-7 は、癌を抑制することで知られています。また、RNA 結合タンパク質である Lin28a は、let-7 とともに線虫における発生の時間軸を制御するヘテロクロニック遺伝子 (Moss et al., Cell. 1997) として同定され、その後、ヒト iPS 細胞を誘導し得る未分化維持因子 (Yu et al., Science. 2007) として注目を集めています。研究グループは、1600 の遺伝子発現調節因子のマウス胎生期における時空間的なダイナミックな発現変化を記録した網羅的発現データベース“EMBRYOS”を構築し (Yokoyama et al., Dev Cell. 2009; Ito et

al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2010)、その過程で *Lin28a* が、E9.5 から E11.5 にかけて頭部から尾部をスキャンするようにダイナミックな発現パターンを示すことを明らかにしています(Yokoyama et al., Gene Expr Patterns. 2008)(図1)。今回、更に、この *Lin28a* の発現変化と分子機能に焦点をあて、脊椎動物の発生メカニズムにおける役割を解明しました。

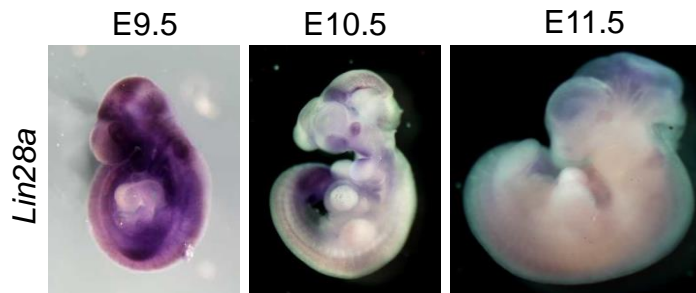


図1 *Lin28a* のマウス胎児発生におけるダイナミックな遺伝子発現変化

【研究成果の概要】

Lin28a の発生過程における機能を探求するため、*Lin28a* ノックアウトマウスを作製し、解析を行ったところ、ほぼ 100%の浸透率(フェノタイプの発現率) で脊椎の骨格形成異常が見られるという興味深い表現型を発見しました(図2)。このマウスにおいては、*let-7* の特異的な発現異常とともに、4 遺伝子座ある *Hox* 遺伝子の全てにおいて時空間的な発現の異常がみられ、*Lin28a* が複数の *Hox* 遺伝子クラスターの発現を厳密に統合制御するより上位の遺伝子プログラムであることが示唆されました。

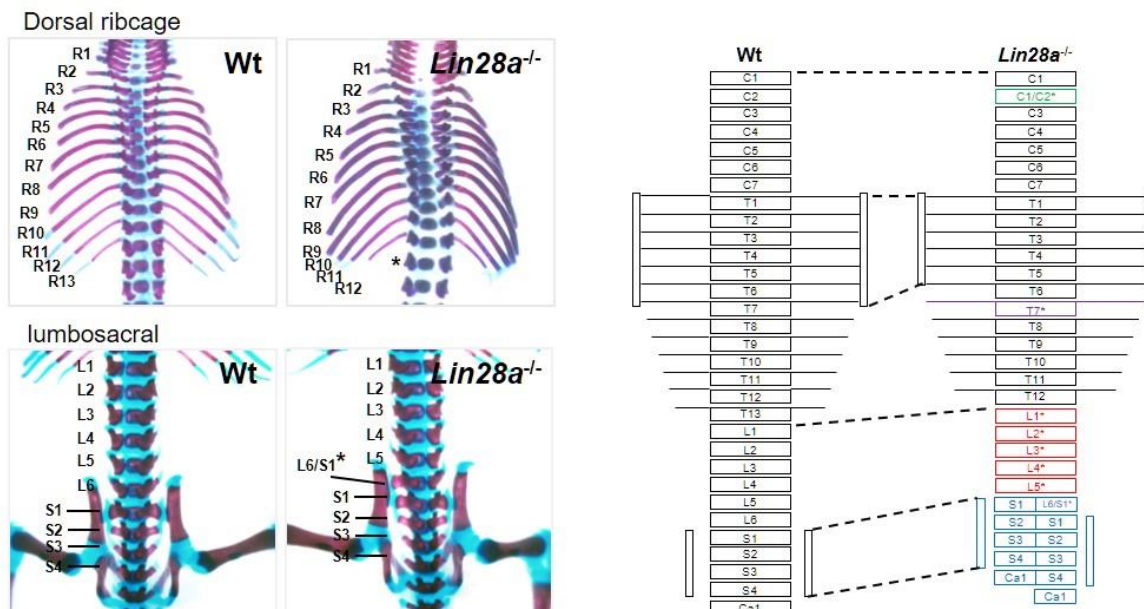


図2 *Lin28a* ノックアウトマウスにおける脊椎および肋骨の異常

さらに、*Lin28a* ノックアウトマウスでは *Hox* 遺伝子の発現調節をエピジェネティックレベルで制御すること

が知られているポリコームのうち Cbx2 の発現に異常があることを見出しました。Lin28a ノックアウトマウスおよび、マウス ES 細胞を用いた解析によって、過剰になった let-7 が Cbx2 の発現を抑制することで、Hox 遺伝子の発現異常を起こすことが確認されました。

以上、本研究では、脊椎動物において Lin28 による let-7 制御が Cbx2 を介して、複数の Hox 遺伝子座を統合調節する、Lin28a→let-7→Cbx2→Hox という新規の遺伝子プログラムを見出すことができました(図 3)。

Lin28a による Hox プログラムの協調制御機構の解明は、RNA 階層での遺伝子発現制御機構の必然性と優位性を明らかにし、線虫から進化・保存された発生の基盤メカニズムを明らかにするばかりか、多様な生命現象や疾患の理解に貢献する可能性があると考えられます。

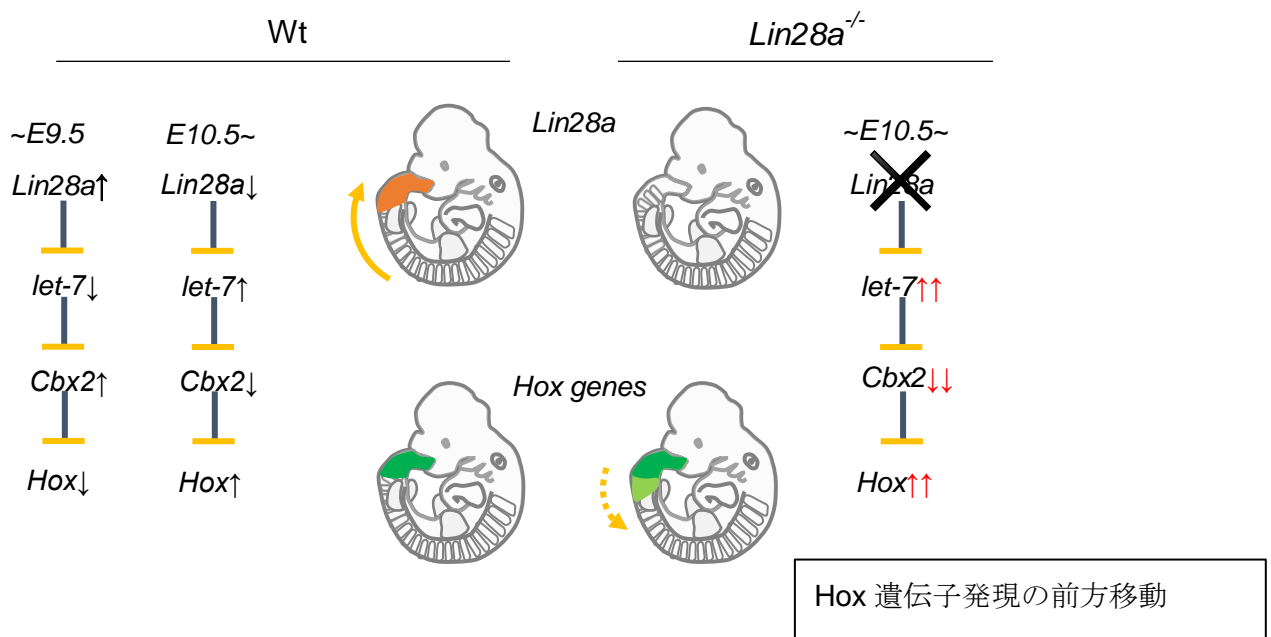


図 3 Lin28a による Hox 遺伝子発現のエピジェネティックス制御モデル

【研究成果の意義】

Hox 遺伝子がボディープランを決定する遺伝子プログラムとして進化を超えて保存されていることが証明されて久しいですが、進化とともに複数の Hox クラスターが出現し、それらが胎生期において時空間的にどのように俯瞰され、協調的に発現調節を行われているかは、まだ不明の点が多く残されています。本研究は進化において、Hox 遺伝子発現のエッチを決定する遺伝子として、線虫の発生において時間軸を決定する遺伝子として見出されていた Lin28a が機能していることを示すもので、脊椎動物の発生を司る新たなプログラムを見出したこととなります。この Lin28a の新たな機能は、let-7 を介した RNA 階層での制御とともに、Cbx2 を介したエピジェネティックスの制御を行うことを示しており、体の形づくりに関わる疾患のメカニズム解明や、Lin28a・let-7 が関与していることが報告されている癌・炎症疾患との関連が注目されます。

【用語解説】

※¹ マイクロ RNA (microRNA/miRNA) : 21-25 塩基長のタンパクに翻訳されない1本鎖 RNA 分子であり真核生物において遺伝子の転写後発現調節に関与する。

※² エピジェネティクス: DNA 塩基配列の変化を伴わず、DNA や DNA の周りのヒストンの修飾を通して遺伝子発現を調節する機構。

【論文情報】

掲載誌: eLife

論文タイトル: Lin28a/let-7 Pathway Modulates the Hox Code via Polycomb Regulation during Axial Patterning in Vertebrates

【研究者プロフィール】

浅原 弘嗣 (アサハラ ヒロシ) Asahara Hiroshi
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
システム発生・再生医学分野 教授

研究領域

分子生物学(遺伝子発現)、発生・再生医学、整形外科学、リウマチ学



佐藤 天平(サトウ テンペイ) Sato Tempei
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
システム発生・再生医学分野
現所属 国立研究開発法人 理化学研究所
生命機能科学研究センター
バイオインフォマティクス研究開発チーム 研究員

研究領域

発生生物学



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
システム発生再生医学分野 氏名 浅原 弘嗣 (アサハラ ヒロシ)
TEL:03-5803-5015 FAX:03-5803-5810
E-mail: asahara.syst@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272
E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp