

報道機関各位

東京工業大学広報センター長
大 谷 清

四肢形成時に細胞の生死の運命を決めるメカニズムを解明

【要点】

- “細胞死”により、器官や組織の形が適切に調整されているが、その制御機構は不明だった
- 四肢の細胞が生きるか、死ぬかの運命はヘテロ二量体をつくる AP-1 転写因子の組み合わせで制御される
- 様々な器官や組織の形成過程で働く細胞死の理解促進につながる成果

【概要】

東京工業大学生命理工学研究科の須田夏野元大学院生、田中幹子准教授、伊藤武彦教授、東京大学分子細胞生物学研究所の白髭克彦教授らの研究グループは、生体が形づくられる際に不可欠な細胞死の詳細なメカニズム解明に成功した。

四肢の発生過程で「BMP」（用語 1）というタンパク質により制御される AP-1 転写因子（用語 2）「MafB」が、ほかのどの AP-1 転写因子と結合して二量体を形成するかによって、四肢の細胞が死ぬか、生きるかの運命が決められていることを突き止めたもの。この成果によって様々な器官や組織の形成過程で働く細胞死のメカニズムの理解につながると期待される。

体の形がつくられる際には、適切な場所で、適切な量の細胞が自主的に死ぬ 細胞死 によって、器官や組織の形が適切に調整されている。四肢の発生過程では、手首や指の間で細胞死がおこること、そして四肢の細胞死は、細胞死をおこす領域に特異的に発現している BMP によって制御されていることはよく知られていた。しかし、BMP の下流で、どんなメカニズムで細胞死が制御されているのかは、これまでほとんど明らかにされていなかった。

この研究は東京大学、横浜市立大学、英国バース大学と共同で行った。成果は 7 月 8 日 国際発生生物学専門誌「Development」オンライン版に掲載された。

●研究の背景と経緯

体の形づくりの過程では、適切な場所で、適切な量の細胞が増殖したり、分化したり、あるいは死んだりすることで、器官や組織が正しい形につくられる。細胞が自主的に死ぬ“細胞死”は、発生過程でおこる重要な現象の一つであり、様々な器官や組織の形成過程でみられ

る。特に四肢の発生過程では、手首や指の間で細胞死がおこることが知られており、細胞死の数が少ない場合には指の間に水かきができる。

このよく知られた現象がどのようなメカニズムによって制御されているのかという問題については、細胞死をおこす領域に特異的に発現している BMP が関与していることが 20 年近く前に明らかにされた。しかし、BMP シグナルから細胞死がどのように実行されるのかについてはほとんどわかっていなかった。

そこで、同研究グループは BMP シグナルと細胞死をつなぐ因子の候補として、ほかの器官の形成過程で BMP シグナルに制御されており、かつ、細胞死や細胞増殖などに関わる複数の遺伝子を標的にすることが知られていた AP-1 転写因子に着目し、四肢の形成過程において AP-1 転写因子が細胞死の調節に関わる可能性を検討した。

●研究成果

同研究グループは、ニワトリ胚の四肢の細胞死がおこる領域に存在していた AP-1 転写因子 MafB、および MafB と二量体を形成でき、かつ分布領域が重なっていた cJun と cFos に着目した。

まず、四肢の形成過程における MafB、cJun、cFos の機能を調べたところ、細胞内での MafB のヘテロ二量体（異なる二種のタンパクの結合体）のパートナーが cJun であった場合には、細胞は死ぬ運命へと導かれること（図 1 上）、一方、MafB のヘテロ二量体のパートナーが cFos であったときには、細胞は生存する運命へと導かれることが明らかになった（図 1 下）。

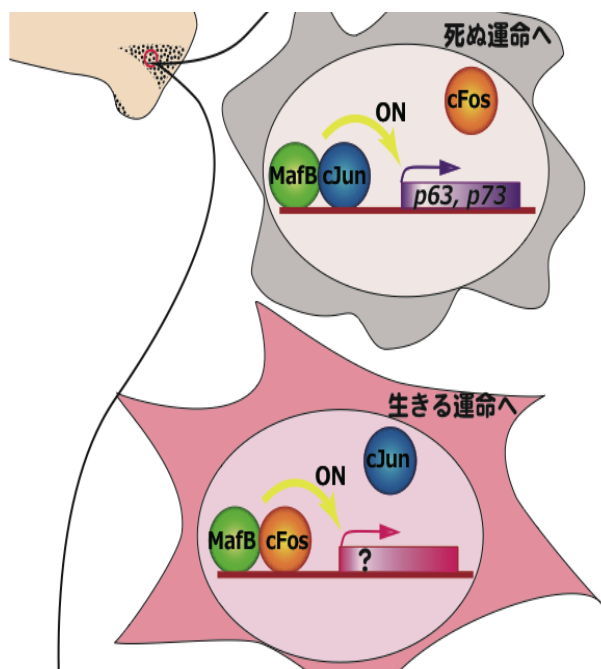


図 1 四肢の細胞が生きるべきか、死ぬべきかの運命を制御する仕組み（上）MafB（緑）の二量体パートナーが cJun（青）であった時は、p63 や p73 といった細胞死を促進する遺伝子（紫）の発現が活性化され、細胞は死ぬ運命に導かれる。（下）MafB（緑）の二量体パートナーが cFos（橙）であった場合は、細胞は生きる運命に導かれる。

また、MafB、cJun、cFos 遺伝子のうち、細胞死がおこる領域に特異的であった MafB 遺伝子の発現が BMP シグナルによって制御されていることも見出した。

さらに細胞死を促す MafB/cJun 二量体の標的遺伝子をクロマチン免疫共沈降-シーケンズ法（用語3）でゲノム全体から探した上で、実際に四肢の形成過程で標的になっているかを確認した。その結果、四肢の形成過程では、MafB/cJun 二量体が *p63* や *p73*（用語4）といった細胞死を引き起こす遺伝子を標的として、その発現を直接活性化することが明らかとなった。

これらの結果から、四肢が形づくられる際に細胞死がおこる領域で働く BMP シグナルは、MafB の発現を制御していること、さらに細胞内で MafB が cJun を二量体のパートナーとした場合、*p63* や *p73* といった遺伝子の発現が促され、細胞は死ぬ運命に導かれること、一方、MafB が cFos を二量体のパートナーとした細胞は生存する運命に導かれることが明らかとなった。

●今後の展開

今回の研究により、AP-1 転写因子の二量体のパートナーの組み合わせによって異なる標的遺伝子が制御されるシステムが、器官の形成過程における“細胞死”の制御にも使われていることが初めて明らかとなった。このような AP-1 転写因子による細胞死の制御機構は、ニワトリの四肢の形成過程だけに限らず、種間で広く保存されている可能性や、他の器官の形成過程でも働く可能性、さらに成体での恒常性に維持について機能する可能性などが考えられ、新しい研究展開へとつながることが大いに期待される。

【用語説明】

（1）BMP: Bone Morphogenic Protein の略。発生過程の様々なプロセスで働く分泌性シグナルタンパク。

（2）AP-1 転写因子: 塩基性ロイシンジッパー（bZIP）ドメインを共通の構造として持つ一群の転写因子。MafB、cJun、cFos は AP-1 転写因子の一種。転写因子とは、核内で DNA に結合して、標的遺伝子の発現調節に関わるタンパクの総称。AP-1 転写因子は bZIP ドメインを介して AP-1 転写因子同士で、ホモ、もしくはヘテロ二量体を形成し、標的遺伝子の発現を調節する。

（3）クロマチン免疫沈降-シーケンズ法: 特定のタンパク質を認識する抗体を用いて、そのタンパク質が DNA のどの領域に結合しているかを調べる実験手法。

（4）*p63*、*p73*: *p53* 遺伝子ファミリーに属し、がん抑制タンパク質 *p53* と類似する転写因子をコードしている。細胞周期中の細胞増殖や環境ストレスに反応しての細胞死を制御する。

【論文情報】

著者 : Natsuno Suda, Takehiko Itoh, Ryuichiro Nakato, Daisuke Shirakawa, Masashige Bando, Yuki Katou, Kohsuke Kataoka, Katsuhiko Shirahige, Cheryl Tickle and Mikiko Tanaka

雑誌名 : *Development* (2014) **141**, 2885-2894

論文タイトル : Dimeric combinations of MafB, cFos and cJun control the apoptosis-survival balance in limb morphogenesis

DOI:10.1242/dev.099150

【問い合わせ先】

東京工業大学 大学院生命理工学研究科 生体システム専攻 准教授 田中幹子

Email: mitanaka@bio.titech.ac.jp

TEL: 045-924-5722

FAX: 045-924-5722