2020 年 12 月 3 日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学
国立大学法人東京医科歯科大学

動物の体の形づくりの新しいメカニズムを解明

哺乳類や昆虫など動物の体には頭から尾に向かう前後軸があります。この前後軸に沿って、左右対称の構造を持ちつつ、頭や脚、尾などが順序よく配置されています。このように、動物の体が形作られる際に働く遺伝子のグループをＨｏｘ遺伝子群と呼びます。哺乳類のＨｏｘ遺伝子群は、ホメオボックスと呼ばれる相同性の高い DNA 塩基配列を持つ 13 個の遺伝子が 1 番から 13 番まで染色体上に配列されています。13 個の遺伝子は個体が発生する過程で配列の順番通りに働き、頭から尾までの体が形成されることが分かっています。

本研究では、血管発生や神経発生に関わる遺伝子を活性化する可能性が報告されているヒストン脱メチル化酵素「Kdm7a」の働きを調べました。ゲノム編集技術を使い、この酵素を作る遺伝子を欠いたマウス（Kdm7a 欠失マウス）を作成し、通常の（野生型）マウスと発生過程を比較しました。

その結果、Kdm7a 欠失マウスでは、後方の体節形成に関わる Hox 遺伝子群（Hox 遺伝子の中で 9 番以降）が有意に減少していることが明らかになりました。また、出生直後のマウスの骨の形態を詳細に解析したところ、Kdm7a 欠失マウスでは、胸椎・腰椎および腰椎・仙椎の境界がそれぞれ一つ後方にシフトする（肋骨の数が一つ増える）、すなわち体節のアイデンティティ（性質）に変化が生じることが判明しました。

これらの結果は、Kdm7a がマウス発生期において Hox 遺伝子群の発現調節を行うことで、前後軸の形成を制御する可能性を示唆しています。Hox 遺伝子の発現制御機構の破綻は白血病などの発症に深く関与しているとされます。また、Kdm7a 自身もがんや動脈硬化など生活習慣病の発症や進展に重要であることが分かってきています。本研究成果は今後、動物の体の形づくりという生命現象の基盤メカニズムの解明に繋がることが期待されるとともに、様々な疾患の理解に貢献する可能性があると考えられます。

研究代表者

筑波大学医学医療系・東京大学アイソトープ総合センター
　神吉 康晴　研究員・助教
東京医科歯科大学難治疾患研究所　生体情報薬理学分野
　東島　佳毅　学振PD特別研究員

研究の背景

動物において、Hox 遺伝子群[注1)]は染色体上にクラスターを形成して存在し、クラスター内での Hox 遺伝子の配列順序と胚の前後軸上での発現位置が相関（コリニアリティ）を示すことで、頭尾側に沿った領域特異性の決定に関与することが古くから知られています。ヒストン修飾[注2)]は遺伝子発現調節や DNA 修復などゲノムの機能制御と維持に重要な役割を果たしており、発生や分化、細胞周期、がんにおける形質転換、外部刺激などによって動的に変化します。次世代シーケンサーを駆使した最近の研究によって、Hox 遺伝子の時空間的な発現制御についても、ヒストン修飾が関与する可能性が示唆されています。

Lysine demethylase 7A (Kdm7a）は抑制系ヒストン修飾である H3K9me2（ヒストン H3 の 9 番目のリジン残基のジメチル化）を脱メチル化[注3)]する酵素であり、血管発生や神経発生に関わる遺伝子を転写活性化する可能性が報告されていますが、生体における役割は分かっていませんでした。

研究内容と成果

ゲノム編集技術[注4)]を用いて Kdm7a 欠失マウスを作製し、Kdm7a のマウス発生期における機能解析を行いました。胎生 9.5 日齢、10.5 日齢のマウス胚尾側領域の遺伝子発現パターンを網羅的に調べたところ、野生型マウスと比較して Kdm7a 欠失マウスでは、後方の体節形成（将来の胸・腰椎以降）に関わる Hox 遺伝子群（1 から 13 番と並ぶ Hox 遺伝子の中で 9 番以降）が有意に減少していることが明らかになりました。

次に、ヒストン修飾状態をクロマチン免疫沈降および次世代シーケンサー（ChIP-seq）[注5)]を用いて解析したところ、遺伝子発現パターン解析結果と一致して、Kdm7a 欠失マウスでは Hox 遺伝子座後方領域に H3K9me2 修飾が強く分布することが分かりました。興味深いことに、Hox 遺伝子の転写制御に重要なことがすでに分かっている抑制系ヒストン修飾 H3K27me3（H3 の 27 番目のリジン残基のトリメチル化）は野生型マウスと Kdm7a 欠失マウスにおいて有意な差がないことが分かりました。

最後に、出生直後のマウスの骨形態を詳細に解析したところ、Kdm7a 欠失マウスにおいて、胸椎・腰椎および腰椎・仙椎の境界がそれぞれ一つ後方にシフトする（肋骨の数が一つ増える）、すなわち体節のアイデンティティ（性質）に変化が生じることが判明しました（参考図 1)。

以上より、Kdm7a はマウス発生期において Hox 遺伝子群の発現調節を行うことで、前後軸形成を制御する可能性が考えられました（参考図 2)。

今後の展開

Hox 遺伝子はボディプランを決定するという生物学的に極めて重要な役割を持つことから、多くの研究者がその機能や発現機構解析を精力的に行ってきました。一方で、Hox 遺伝子の発現制御機構は極めて複雑で、その生体における分子的実態は未だ知見が限られています。今回の発表は、H3K9me2 の脱メチル化が Hox 遺伝子の転写制御に重要な可能性を世界で初めて報告するものであり、さらに、後半の Hox 遺伝子を選択的に制御するエピジェネティクス[注6)]因子として Kdm7a を見出し、その生体での機能を明らかにしました。

本研究により動物の体の形づくりという生命現象の根幹となるメカニズムの一端が明らかとなりました。Hox 遺伝子群はボディプランのみならず、器官形成、細胞分化にも関与しています。また Hox 遺伝子の発現制御機構の破綻が、がんや動脈硬化などの生活習慣病の発症・進展に関与していることから、研究グループは今回の成果を基盤として、臓器発生や病態形成に着目して Kdm7a の更なる機能を明らかにしたいと考えています。

参考図

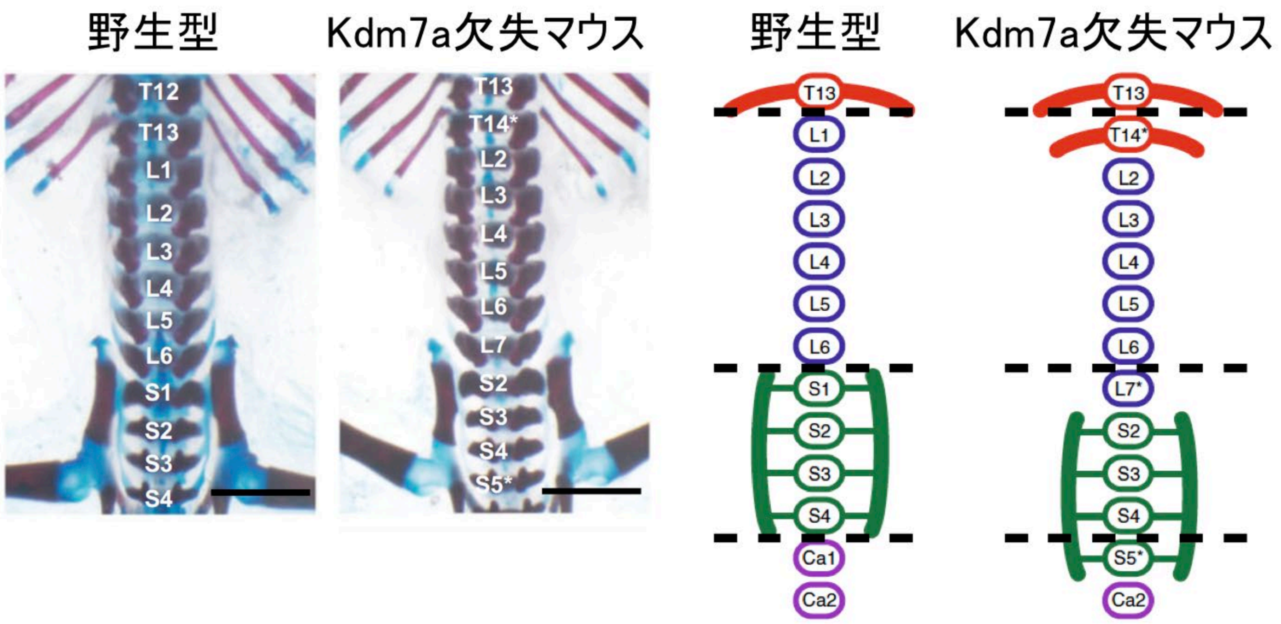

図１　Kdm7a 欠失マウスの表現系（骨形態の解析）

Kdm7a 欠失したマウスでは、体節のアイデンティティが前方にシフト（肋骨の数が一つ増える）する。

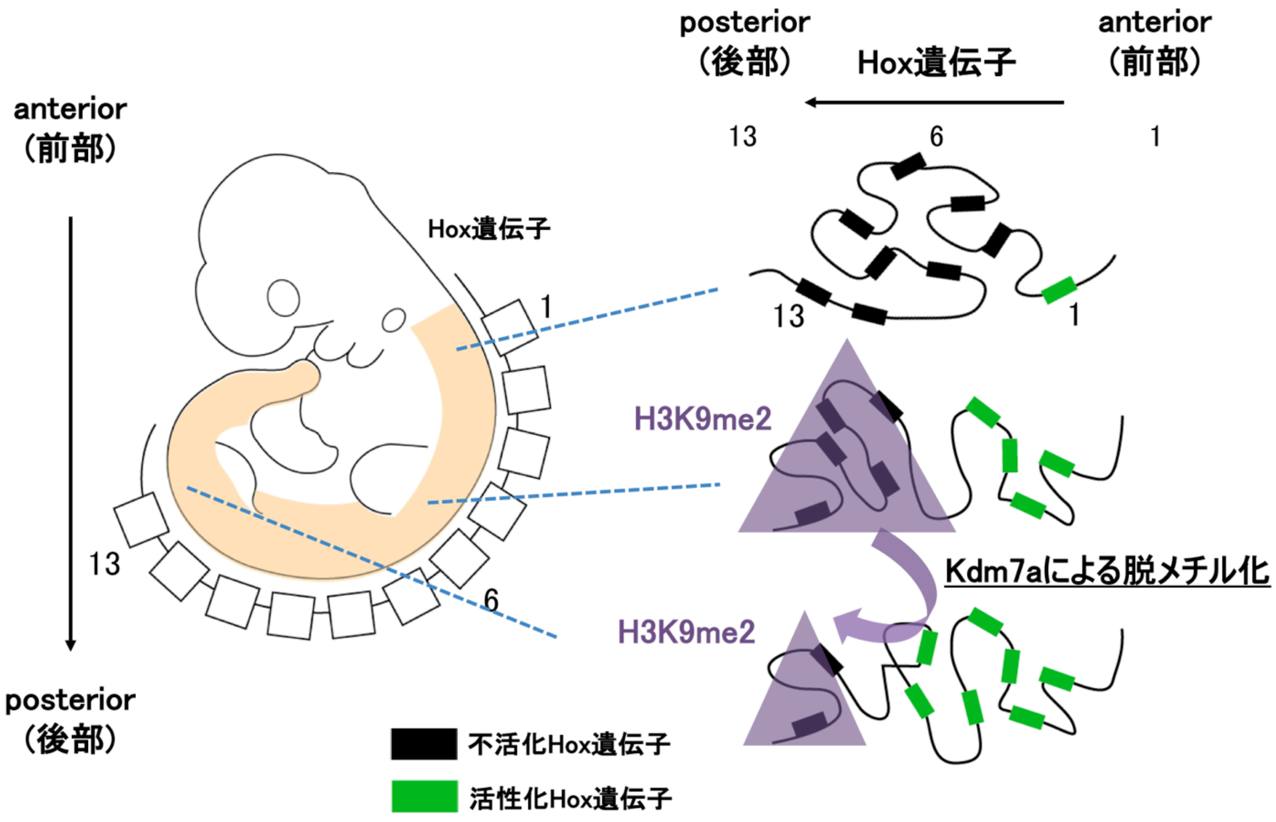

図２　本研究の成果

Kdm7a が Hox 遺伝子群の発現を調節することで、前後軸形成を制御することを見出した。さらに Kdm7a による Hox 遺伝子の発現制御に抑制系ヒストン修飾 H3K9me2 の脱メチル化が重要である可能性を明らかにした。

用語解説

注１）　Hox 遺伝子群

動物の体には頭から尾に向かう前後軸がある。発生の過程では、この前後軸に沿って左右対称の構造を持ちつつ、頭や脚、尾などが順序よく配置される。このように、動物の体が形作られる際に働く遺伝子グループをＨｏｘ遺伝子群と呼ぶ。哺乳類では 13 個の遺伝子が 1 番から 13 番まで染色体上に配列されており、個体が発生する過程で配列の順番通りに働く。このような性質をコリニアリティ（共線性）と言う。Hox 遺伝子群は体節の適切な数や配置について決定的な役割を持っている。

注２）　ヒストン修飾

DNA は、ヒストンと呼ばれる 4 種類のたんぱく質（H2A, H2B, H3, H4）がそれぞれ二つずつ集まったヒストン８量体に巻きついて、コンパクトに折りたたまれている。ヒストンの N 末端領域によく認められるアセチル化，メチル化，リン酸化などの化学修飾が染色体の高次構造を変化させて、遺伝子の転写状態を変化させることが知られている。H3K9me2（H3 の 9 番目のリジン残基のジメチル化）および H3K27me3（H3 の 27 番目のリジン残基のトリメチル化）は抑制系ヒストン修飾と呼ばれ、遺伝子不活化と関連している。

注３）　脱メチル化

ここでは抑制系ヒストン修飾の脱メチル化を指す。H3K9me2 や H3K27me3 などの抑制系ヒストン修飾がヒストン脱メチル化酵素（histone demethylase）によって脱メチル化（メチル基が外れること）されると、遺伝子活性化と関連するようになる。

注４）　ゲノム編集技術

人工的に作成した DNA 切断酵素を用いて、ゲノム上で任意の遺伝子（塩基配列）を改変する技術の総称。この画期的な手法を開発したエマニュエル・シャルパンティエ博士と、ジェニファー・ダウドナ博士は 2020 年のノーベル化学賞受賞が決まった。

注５）　クロマチン免疫沈降および次世代シーケンサー（ChIP-seq）

種々の抗体を用いて免疫沈降 （溶液中から抗体に特異的に反応する抗原を選択的に集める手法）したクロマチン DNA 断片に、特殊なバーコード（検体の識別に必要）を付加し、超高速シークエンシングを行うことで、ヒストンメチル化や転写因子などのゲノム上の結合部位を、ゲノムワイドかつ網羅的に解析する手法。

注６）　エピジェネティクス

DNA メチル化、ヒストン修飾、非翻訳 RNA などの DNA 塩基配列の変化を伴わずに遺伝子の機能および発現を調節する機構のこと。近年、“エピゲノム”の異常ががんや動脈硬化など生活習慣病において、その発症や進展に重要であることが分かってきています。

研究資金

本研究は主に、科研費　挑戦的萌芽研究：16K15438、基盤研究 B：17H03614、20H03432（神吉康晴）、若手研究 B：17K15991、学振 PD：17J07088（東島佳毅）の研究プロジェクトの一環として実施されました。

掲載論文

【題　名】Lysine demethylase 7a regulates murine anterior-posterior development by modulating the transcription of Hox gene cluster
（Kdm7a は Hox 遺伝子群の転写調節を介して、マウス初期発生の前後軸を制御する）

【著者名】Yoshiki Higashijima, Nao Nagai, Masamichi Yamamoto, Taro Kitazawa, Yumiko K. Kawamura, Akashi Taguchi, Natsuko Nakada, Masaomi Nangaku, Tetsushi Furukawa, Hiroyuki Aburatani, Hiroki Kurihara, Youichiro Wada, Yasuharu Kanki
東島佳毅（東京医科歯科大学/コペンハーゲン大学）、永井直（慶應義塾大学）、山本正道（京都大学/国立循環器病センター）、北沢太郎（Friedrich Miescher Institute）、河村悠美子（Friedrich Miescher Institute）、田口明糸（東京大学）、中田奈津子（東京大学）、南学正臣（東京大学）、古川哲史（東京医科歯科大学）、油谷浩幸（東京大学）、栗原裕基（東京大学）、和田洋一郎（東京大学）、神吉康晴（筑波大学/東京大学）

【掲載誌】Communications Biology

【掲載日】2020 年 11 月 30 日

【DOI】　10.1038/s42003-020-01456-5

問合わせ先

【研究に関すること】

神吉　康晴（かんき　やすはる）
筑波大学医学医療系 / 東京大学アイソトープ総合センター
URL: https://www.md.tsukuba.ac.jp/

【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

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