

脊椎後弯や肋骨形成異常を引き起こす新たな遺伝子変異をマウスで発見

概要

京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設の成瀬智恵助教、浅野雅秀教授、理化学研究所の若菜茂晴チームリーダー、大阪大学の伊川正人教授などの研究グループは、生まれつき重度の脊椎後弯および肋骨異形成を発症する新規遺伝子改変マウスを開発し、脊椎骨や肋骨の形を決める遺伝子群が正常に働くためには、発生過程においてそれらの遺伝子群が発現することを抑制している「印」を正確に取り除く必要があることを明らかにしました。論文は2月10日、米国の学術誌 *FASEB Journal* に掲載されました。

【研究成果のポイント】

- ・生まれつき重度の脊椎後弯および肋骨異形成を生じさせる新規の遺伝子変異である *Jmjd3* 変異を発見した。
- ・*Jmjd3* 遺伝子欠損マウスでは、脊椎骨や肋骨の形を決める遺伝子群が発現するのを抑制している「印」が除去されず、その遺伝子群が働く時期が正常マウスに比べて遅れていた。
- ・*Jmjd3* は様々な機能を持つが、その中でも「印」を除去する機能が、脊椎骨や肋骨の正常な形成に大事だと考えられた。

1. 背景

生物の体を正確に形づくるためには、多くの遺伝子が適切な時期および場所で働くことが必要です。脊椎骨や肋骨は様々な大きさや形をしています。Hox 群と呼ばれる13種類のタンパク質が適切な時期および場所で働くことによって、脊椎骨や肋骨が正しくできるようになっています。このタンパク質群が体の中に存在する時期や場所が本来の場所から変わってしまうと、脊椎骨や肋骨の異形成が引き起こされることがあります。

Hox タンパク質群をコードする Hox 遺伝子群には、適切な時期が来るまでは Hox タンパク質を作り出さないように抑制する「印」である H3K27me3¹がついています。この印が外れることで Hox タンパク質が作られるようになると考えられていますが、脊椎骨や肋骨の形成過程において、どのタンパク質が H3K27me3 の「印」を外すのか、または自然に外れてしまうのか等、詳しいことはわかっていませんでした。

¹ ヒストン H3 の 27 番目のリジンがトリメチル化されたもの。転写抑制性のヒストン修飾と考えられている。

2. 研究手法・成果

Hox 遺伝子群の H3K27me3 を外すタンパク質にはヒストン脱メチル化酵素の Utx および Jmjd3 の 2 つが考えられたので、それぞれの機能を失ったマウスを作製したところ、Utx 欠損マウスの骨格には明らかな異常は認められませんでした。Jmjd3 欠損マウスは脊椎後弯および肋骨の異形成を示しました。また、Jmjd3 欠損マウスでは Hox 遺伝子群の発現する時期が正常マウスに比べて遅れていました。

Jmjd3 には H3K27me3 を除去する機能の他に、遺伝子の発現を促進する機能を持つ別のタンパク質を引き寄せる機能などがありますが、H3K27me3 を除去する機能だけを失わせた Jmjd3 変異マウスを作製したところ、Jmjd3 を欠損したマウスと同じ骨格の異常を示したので、正にこの機能が脊椎骨や肋骨の正常な形成に大事だと考えられました。脊椎骨や肋骨形成の時に Hox 遺伝子を正しく機能させるためには、Jmjd3 によって H3K27me3 の「印」を積極的に取り除くことが必要であると考えられました。

3. 波及効果、今後の予定

ヒトの脊椎骨や肋骨の形成も Hox 遺伝子群で制御されていることが知られています。マウスを用いた本研究の成果から、ヒトでも Jmjd3 により Hox 遺伝子群の発現が制御されており、ヒトの脊椎後弯症や肋骨異形成症でも Jmjd3 遺伝子の変異が原因である可能性が示唆されます。今後はヒトの脊椎後弯症や肋骨異形成症における Jmjd3 の役割を明らかにすることが重要と考えています。また、Jmjd3 は Hox 遺伝子群以外の遺伝子の発現を制御している可能性もあるので、Jmjd3 や Utx 欠損マウスを用いてさらなる研究を進めたいと考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究 (B)、基盤研究 (C)、文部科学省科学研究費助成事業 特定領域研究の支援を受けました。

<論文タイトルと著者>

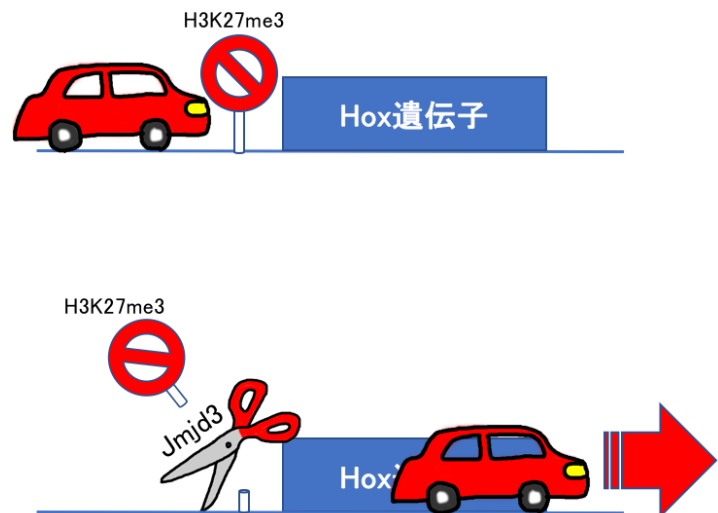
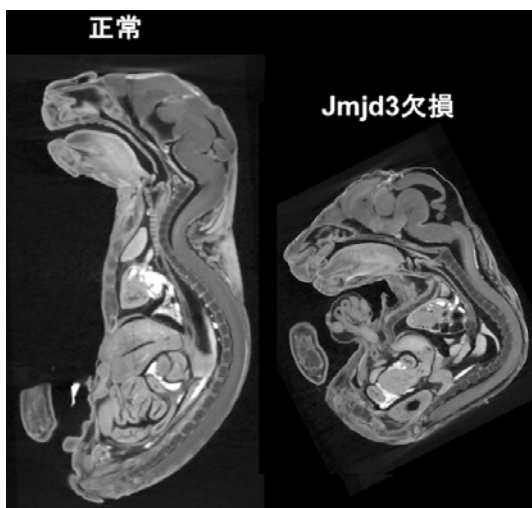
タイトル: New insights on the role of Jmjd3 and Utx in axial skeletal formation in mice. (脊椎形成に関する Jmjd3 と Utx の機能についての新たな洞察)

著者: 成瀬智恵, 柴田進和, 田村勝, 川口隆之, 阿部可奈恵, 杉原一司, 加藤智明, 西内巧, 若菜茂晴, 伊川正人, 浅野雅秀

掲載誌: *FASEB Journal* (オンライン公開) doi:10.1096/fj.201600642R

公表日: 平成 29 年 2 月 10 日

<イメージ図>



Jmjd3 欠損マウスは脊椎後弯と肋骨の異形成を示しました (左図)。Hox 遺伝子は発現を抑制する「印」である H3K27me3 が取り除かれないと発現しませんが (右図), Jmjd3 欠損マウスでは, この「印」が適切に取り除かれなため, Hox 遺伝子の発現が乱れて脊椎後弯や肋骨の異形成が生じたと考えられました。