

細胞外情報を集積・統合し、適切な転写応答へと変換する
細胞内「ロジックボード」分子の発見

1. 発表者：

畠山 昌則（東京大学大学院医学系研究科 病因・病理学専攻 微生物学分野 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆多細胞生物の個体発生および維持に必須の役割を担う多彩な形態形成シグナルを細胞内で集積・統合する分子として **parafibromin** を同定しました。
- ◆**parafibromin** はシグナルの組み合わせに応じて、各シグナル特異的な転写共役因子と選択的に複合体を形成し、適切な遺伝子セット発現を誘導することを見出しました。
- ◆本研究の成果は、形態形成シグナル異常を背景に発症するがんや先天性の形態異常に対する新たな治療法および予防法の開発につながることで期待されます。

3. 発表概要：

多細胞生物の形成ならびに個体維持には、「形態形成シグナル経路」という細胞内シグナル伝達経路群が重要な役割を担っています。しかしながら、2種類以上の異なる形態形成シグナルが細胞の中でどのような仕組みにより統合・処理され、適切な遺伝子発現ならびに細胞機能の調節がなされるのかはこれまで不明でした。

東京大学大学院医学系研究科の畠山昌則教授らの研究グループは、核内に局在するタンパク質「**parafibromin**」が主要な形態形成シグナル経路群の転写共役因子（注1）と協調的あるいは拮抗的に複合体を形成することで、適切な遺伝子セットの選択的な転写応答を制御していることを世界で初めて明らかにしました（図1）。**parafibromin** は細胞が受け取った複数のシグナルの入力を細胞内で統合し、適切な出力へと変換するコンピューターの「ロジックボード」のような機能を持つ重要な分子であると考えられます（図2）。形態形成シグナル経路の異常は消化器がんをはじめとするヒトのがん発症に深く結びついていることから、本研究の成果はそれらのがんに対する新たな治療法ならびに予防法の開発につながるものと期待されます。

4. 発表内容：

【研究の背景】

細胞は外部から受けるさまざまな刺激に応答して適切な細胞内シグナル伝達経路を活

性化し、細胞の増殖・分化・運動・細胞死などの多様な細胞応答を調節しています。細胞間の情報交換が個体の形成ならびに恒常性（「ホメオスタシス」ともよばれます、注2）維持のために必要な多細胞生物においては、ショウジョウバエからヒトにいたるまで進化的に高度に保存された比較的少数の細胞内シグナル伝達経路が存在します。中でも、Wnt シグナル経路（注3）、Hedgehog シグナル経路（注4）、Notch シグナル経路（注5）といったシグナル伝達経路は主たる「形態形成シグナル経路」として働き、受精卵からはじまる多細胞生物の複雑な発生過程ならびに組織あるいは器官の形態形成・維持に必須の役割を担っています。形態形成シグナル経路では、その濃度勾配に応じて細胞に位置情報を与える細胞外シグナル分子「モルフォゲン（形態形成因子）」がシグナル受容細胞の細胞膜表面に存在する特異的受容体に結合することで下流の細胞内シグナル伝達経路が活性化され、最終的に細胞の核内において各々の経路に特異的な転写因子（注1）が標的遺伝子群の発現を誘導する結果、多彩な細胞応答が惹起されます。しかしながら、1個の細胞が2種類以上のモルフォゲンに同時に曝された場合、各々の「形態形成シグナル経路」がどのような分子機構によって細胞内で統合処理され、周囲の状況に応じた適切な遺伝子セットの発現がいかにして可能となるのか、という重要な生物学的課題は謎のまま残されていました。

【研究の内容】

Wnt、Hedgehog、Notch といったモルフォゲン刺激により活性化された特異的な「形態形成シグナル経路」は最終的にそれぞれの経路の標的となる転写共役因子 (β -catenin、Gli1、ならびに Notch 細胞内領域 (NICD)) の核内移行を誘導します (図1)。本研究では、細胞の核内に主に局在するタンパク質「parafibromin」がこれら転写共役因子と直接結合し、この複合体形成を介して各形態形成シグナルの標的遺伝子セットを転写活性化する機能を有することを発見しました (図1)。さらに、parafibromin とこれら転写共役因子との結合には parafibromin 上のチロシン残基の脱リン酸化が必要であり、そのリン酸化調節にはチロシン脱リン酸化酵素 (チロシンホスファターゼ) である SHP2 とチロシンリン酸化酵素 (チロシンキナーゼ) である PTK6 という2つの酵素が関わっていることを明らかにしました。次に、parafibromin が複数の「形態形成シグナル経路」の制御に果たす役割の解析を進めました。その結果、parafibromin は同じ分子内領域を用いて β -catenin と Gli1 の両者と結合するため、parafibromin- β -catenin 複合体あるいは parafibromin-Gli1 複合体のどちらか一方しか形成できず、その結果 Wnt 標的遺伝子群あるいは Hedgehog 標的遺伝子群のどちらか一方のみを選択的に誘導することが明らかとなりました (図1)。これに対し、NICD は parafibromin 上の異

なる領域に結合することから Wnt 経路あるいは Hedgehog 経路とは競合せず、 β -catenin・parafibromin と安定的な三量体複合体を形成することで Wnt・Notch 両標的遺伝子群の協調的な活性化を誘導することがわかりました (図 1)。さらに、*parafibromin* 遺伝子 (*HRPT2* 遺伝子ともよべれます) の特異的な誘導除去が可能なマウスを用いた解析を行ったところ、Wnt、Hedgehog、Notch を介する形態形成シグナル経路により構築・維持される腸管上皮組織が *parafibromin* 遺伝子の急性欠損で完全に破壊されることが明らかになりました。以上の事実から、*parafibromin* は細胞が受け取った複数の形態形成シグナルの入力を細胞内で適切な出力 (遺伝子発現調節あるいは細胞応答) に変換するコンピューターの「ロジックボード」に相当する機能を持つ重要な分子であると結論されました (図 2)。

【研究内容の新規性および社会的意義】

複数の形態形成シグナル経路の最終的な標的となる転写共役因子が細胞内で 1 つの分子 (=parafibromin) に集積することによって、下流の遺伝子発現ならびに細胞応答が統合的に制御される分子機構は本研究が世界に先駆けて明らかにしたものです。本研究で対象とした形態形成シグナル経路の異常は、大腸がんや胃がんをはじめとするヒトのがんの発症や先天性の形態異常といった病態と深く結びついていることから、本研究の成果はこうした難治性の疾患に対する新たな治療法ならびに予防法の開発につながることを期待されます。

5. 発表雑誌 :

雑誌名 : 「Nature Communications」

論文タイトル : Dephosphorylated parafibromin is a transcriptional coactivator of the Wnt/Hedgehog/Notch pathways.

著者 : Ipppei Kikuchi, Atsushi Takahashi-Kanemitsu, Natsuki Sakiyama, Chao Tang, Pei-Jung Tang, Saori Noda, Kazuki Nakao, Hidetoshi Kassai, Toshiro Sato, Atsu Aiba, and Masanori Hatakeyama*

DOI : 10.1038/NCOMMS12887

アブストラクト URL : <http://www.nature.com/ncomms/index.html>

6. 問い合わせ先 :

東京大学大学院医学系研究科 病因・病理学専攻 微生物学分野
教授 畠山 昌則 (はたけやま まさのり)

電話：03-5841-3408 FAX：03-5841-3406

E-mail：mhata@m.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

注1. 転写因子と転写共役因子

遺伝物質である DNA に直接結合することによって DNA の遺伝情報を RNA に転写する過程を調節するタンパク質のことを総称して「転写因子」とよびます。また、DNA に結合した転写因子に対してさらに結合することで転写因子と共同して転写調節を行う分子のことを「転写共役因子（転写コアクチベーターともよばれます）」とよびます。

注2. 恒常性（ホメオスタシス）

生物のもつ重要な性質のひとつで、外部の環境が変わっても生体の内部環境を一定の状態に保ち続けようとするしくみのことをいいます。たとえば私たちの身体では、脳神経系や内分泌系（ホルモン分泌）のはたらきによりに体温や血圧は常に一定の範囲内に保たれています。また、ウイルスや細菌などの異物への感染から身体を守る免疫系なども私たちの身体の恒常性維持のためにはたらいていると言えます。

注3. Wnt シグナル経路

ショウジョウバエにおいて、翅（はね）の発生異常を示す変異体の解析から発見された Wnt をリガンド（細胞外刺激因子）とする形態形成シグナル伝達経路であり、発生・発達における形態形成や細胞の幹細胞性の維持などの多様な生命現象に重要な役割を果たしています。また、遺伝子変異等による Wnt シグナル経路の異常は大腸がんや胃がんなどの消化器がんはじめとするさまざまなヒトのがん発症の原因となることが知られています。

注4. Hedgehog シグナル経路

ショウジョウバエの体節形成にはたらく遺伝子の研究から発見された Hedgehog をリガンドとする形態形成シグナル伝達経路であり、初期発生における体軸の形成や組織における細胞の分化などの生命現象に重要な役割を持ちます。Hedgehog シグナル経路の異常は「基底細胞がん」という皮膚の表皮にできるがんや一部の脳腫瘍などのヒトの疾患発症の原因となることが知られています。

注5. Notch シグナル経路

ショウジョウバエにおいて、翅の一部が欠ける異常を示す変異体の解析から発見された Delta や Jagged をリガンドとする形態形成シグナル伝達経路です。Notch シグナルは隣り合った細胞同士を別々の種類の細胞へと分化させる「側方抑制」とよばれる生命現象に重要なはたらきを持ちます。Notch シグナル経路に関わる遺伝子の異常は「T 細胞性急性リンパ芽球性白血病」とよばれる血液のがんなどのヒト疾患の発症につながることが知られています。

8. 添付資料：

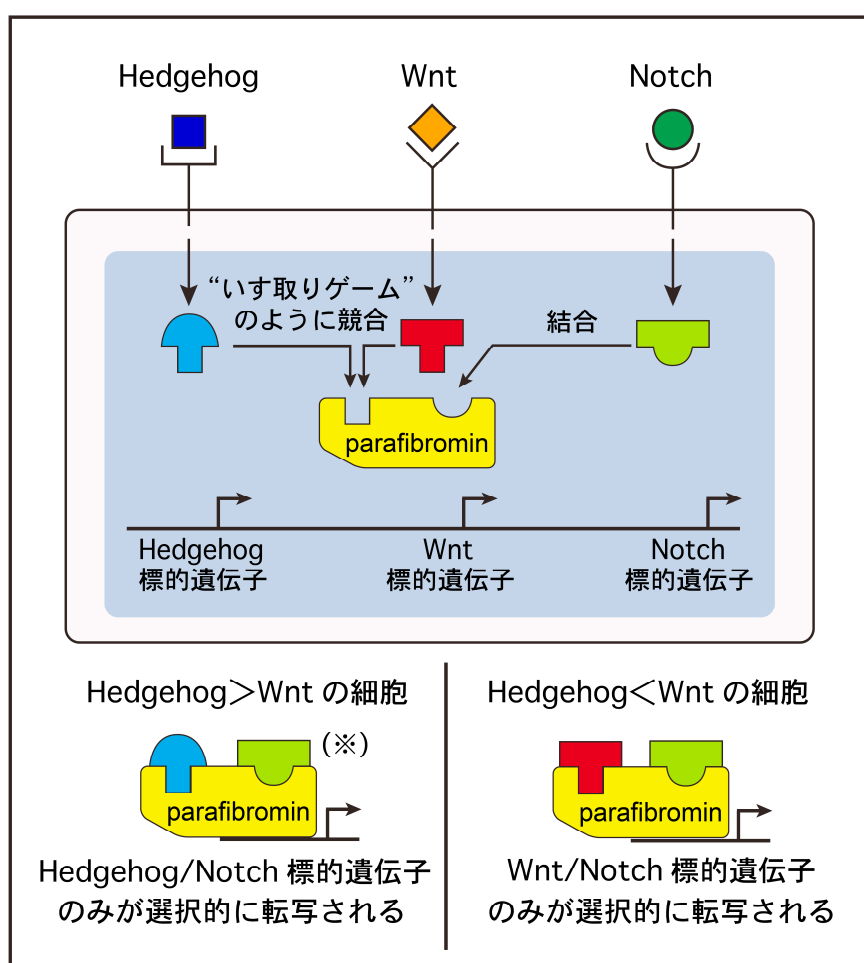


図 1. parafibromin による細胞内シグナル制御機構

Wnt シグナル経路の転写共役因子 (β -catenin) と Hedgehog シグナル経路の転写共役因子 (Gli1) は“いす取りゲーム”のように parafibromin 上の同じ領域を取り合うことで parafibromin との結合において互いに競合し、結果として細胞内では Hedgehog 標的遺伝子あるいは Wnt 標的遺伝子のどちらか一方のみが選択的に転写されます。一方で、Notch シグナル経路の転写共役因子 (NICD) は β -catenin/Gli1 とは異なる parafibromin

上の領域に結合することから Wnt 経路あるいは Hedgehog 経路とは競合せず、 β -catenin・parafibromin と安定的なタンパク質三量体を形成することで細胞内における Wnt 標的遺伝子と Notch 標的遺伝子の協調的な転写活性化を誘導します。

(図中 (※) : 本研究には Gli1・NICD・parafibromin からなる三量体の形成を示す直接的なデータは含まれていませんが、本研究の実験結果ならびにこれまでの知見からその存在が想定されます。)

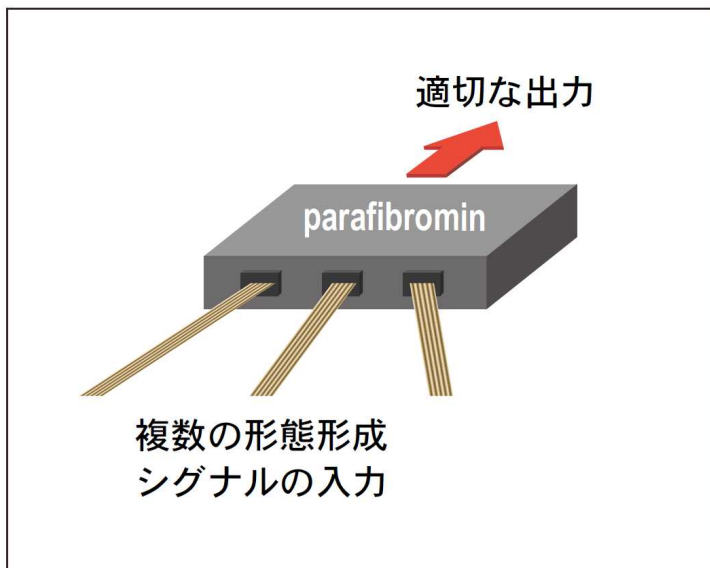


図 2. 細胞内ロジックボード分子としての parafibromin

parafibromin は細胞が受け取った複数の形態形成シグナル (=入力) を細胞内で統合・処理し、適切な遺伝子発現 (=出力) に変換するコンピューター内の「ロジックボード」のような機能を持つ重要な分子であると考えられます。