

受精卵の細胞分化に不可欠な転写共役因子 YAP1 の細胞内局在制御

～細胞分化制御機構の解明に期待～

ポイント

- ・分化制御タンパク質 YAP1 の局在調節に細胞骨格アクチンが関与していることを証明。
- ・初期の個体発生における機械的刺激の動的な変化が分化関連タンパク質の局在に影響。
- ・細胞分化や細胞癌化など広範な生命現象に関わる YAP1 の細胞内局在調節の理解に貢献。

概要

北海道大学大学院農学研究院の川原 学准教授らの研究グループは、同大学院修士課程の山村 頌太氏、合田菜な未氏らとともに、哺乳類に特有の臓器である胎盤をつくる細胞である栄養外胚葉^{*1}への分化において極めて重要な転写共役因子である YAP1 の細胞内での分布制御には、細胞骨格アクチンの細胞内分布が重要な役割を果たすことを見出しました。

本研究では、細胞の運命が内部細胞塊^{*2}と栄養外胚葉という 2 種類に既に決定している胚盤胞期^{*3}のウシ受精卵を使って、この時期に観察される胚の収縮時の機械的な運動に伴う細胞骨格アクチンの分布と YAP1 細胞内局在の関係について詳しく調べました。胚盤胞期まで発生する際に、YAP1 は胚盤胞期胚の外周に位置する栄養膜細胞の核内に局在して、栄養膜細胞に特徴的な遺伝子発現を調節しています。これまで、YAP1 の細胞内局在は細胞の位置関係を感じてシグナル伝達に変換する Hippo 経路により調節されていると考えられていました。しかし、胚盤胞期にまで発生した「後」の栄養膜細胞における YAP1 の局在については、どのように調節されているのか全く調べられていませんでした。

今回の研究の結果、胚の収縮に伴う細胞表層のアクチンの突出が観察された細胞でのみ、YAP1 タンパク質の核内から細胞質への移動が起こることが判明しました。またこの移動は、Hippo 経路を阻害しても観察されたため、Hippo 経路とは独立であることがわかりました。

以上より、ウシの胚盤胞期栄養膜細胞における YAP1 の細胞内局在は、細胞骨格アクチンの分布状態によって核と細胞質間の移動が調節されていることが判明しました。これによって、哺乳類受精卵の分化制御において決定的な役割を果たす YAP1 タンパク質の細胞内局在を制御する新たな機構の一端が明らかになりました。受精卵の細胞分化は、細胞の位置や極性などによって調節されていることが近年の研究で明らかになってきていますが、受精卵における機械的刺激が分化関連タンパク質の動態を調節する可能性を示したのは本研究が初めての知見となります。今後はさらに、どのような分子が仲介して、細胞骨格分布の変化が分化関連タンパク質の動態を制御しているのかを調べていくことで、細胞分化機構を深く理解することに繋がるものと期待されます。

なお、本研究成果は、2020 年 9 月 15 日（火）公開の *Developmental Biology* 誌のオンライン版に先行公開されました。

【背景】

生命の源である受精卵は、たった一個の細胞が分裂増殖して各々が多様な組織を形成し、最終的に個体を形成します。これを妊娠期間の間に達成するため、個体発生は劇的な生命現象といえます。個体発生の過程で目まぐるしく変貌する細胞の密度や位置関係の変化を感知して細胞分化が調節される仕組みが次々と解明されてきました。その代表的な仕組みとして知られている Hippo 経路の中で、最も重要な分子の一つとして、転写共役因子 YAP1 が知られています。YAP1 は、リン酸化修飾などを介して細胞の核内と細胞質内の局在を変化させることで、YAP1 が核内にあるときに特定の遺伝子発現を誘導して細胞分化を調節します。近年の研究で、培養細胞において圧力変化など細胞骨格の変化を伴う機械的刺激が YAP1 細胞内局在に影響することがわかってきました。細胞骨格は、細胞の骨組みとしてだけでなく細胞生理現象に必要な動力源となったり、分子間相互作用の足場としても活躍します。しかし、実際の個体発生の中で、細胞骨格の変化を伴う機械的刺激が YAP1 細胞内局在に及ぼす影響は明らかになっていませんでした。

【研究手法】

機械的刺激が YAP1 細胞内局在に及ぼす影響を調べる上で、ウシ胚盤胞期胚のポンピング現象に着目しました。ポンピング現象とは、浸透圧によって胞腔内の液成分を増加または減少させて胚盤胞期胚が拡張と収縮を繰り返すことです。これに伴い胚全体の形は大きく変形しますが、我々はこのときの栄養膜細胞における YAP1 細胞内局在を解析することにしました。免疫染色による観察の結果、通常は栄養膜細胞核内に局在する YAP1 が、収縮時には細胞質に移動していることが判明しました(図 1)。

次に、胚収縮による YAP1 局在変化の原因を探るべく、細胞骨格アクチンの分析を併せて行ったところ、収縮胚のうちアクチンが頂端側に突出している割球において YAP1 が核から細胞質に移動していることがわかりました。さらに、アクチン重合阻害剤を加えてアクチン構造を破壊したところ、収縮による YAP1 局在変化は観察されなくなりました(図 2)。

【研究成果】

本研究により、胚盤胞期における胚の収縮に伴う細胞骨格アクチンの局在変化に応じて、YAP1 の細胞内局在が変化することが判明しました(図 3)。これは、初期の個体発生における機械的刺激の動的な変化が分化関連タンパク質の局在に影響を及ぼすことを示した知見となります。これまでは、細胞の密度、位置、極性、及び接着状態から YAP1 細胞内局在が分析されてきましたが、本研究により細胞の機械的刺激の動的な変化によるアクチン細胞骨格の分布状態も YAP1 局在に影響を及ぼすことが明らかになりました。

【今後への期待】

転写共役因子である YAP1 は、細胞分化のみならず細胞増殖、器官サイズの決定、さらに癌発症進展など広範な生命現象に深く関わりますが、その制御機構は極めて煩雑です。また、動物種による調節機構の違いについては全くわかりません。今回の研究によって、ウシ胚の栄養膜細胞の YAP1 局在は動的に変化している可能性が示され、これが内部細胞塊と栄養膜細胞分化決定の柔軟性を担保し、マウス胚などと比べて緩やかに細胞分化が進行するウシ胚の発生を調節していると考えられます。YAP1 機能の発現には細胞内局在が鍵となるため、本研究を足掛かりに生理現象の中での YAP1 細胞内局在の多様な制御機構の理解が深まることが期待されます。

論文情報

論文名 Yes-associated protein 1 translocation through actin cytoskeleton organization in trophoblast cells (栄養膜細胞におけるアクチン細胞骨格の組織化を介した YAP1 タンパク質の細胞内移行)

著者名 山村頌太¹, 合田菜な未¹, 秋沢宏紀¹, 郡 七海¹, Ahmed Z. Balboula², 小林 謙³, 唄花子³, 高橋昌志⁴, 川原 学³ (1北海道大学大学院農学院, 2米国ミズーリ大学, 3北海道大学大学院農学研究院, 4北海道大学大学院国際食資源学院)

雑誌名 Developmental Biology (米国発生生物学会誌)

DOI 10.1016/j.ydbio.2020.09.004

公表日 2020年9月15日(火)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院農学研究院 准教授 川原 学 (かわはらまなぶ)

T E L 011-706-2541 F A X 011-706-2541 メール k-hara@anim.agr.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.agr.hokudai.ac.jp/r/lab/animal-genetics-and-reproduction>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp

【参考図】

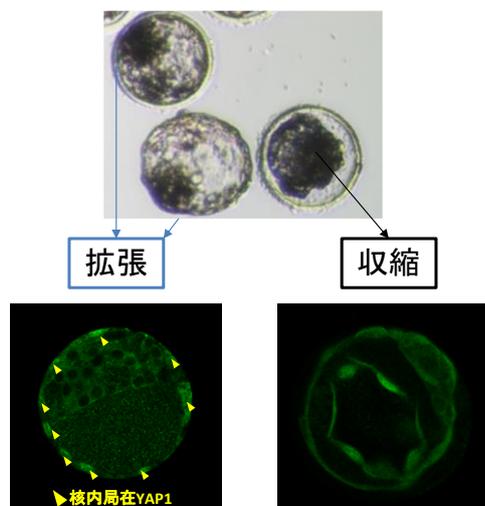


図 1. ポンピング拡張期及び収縮期の YAP1 局在

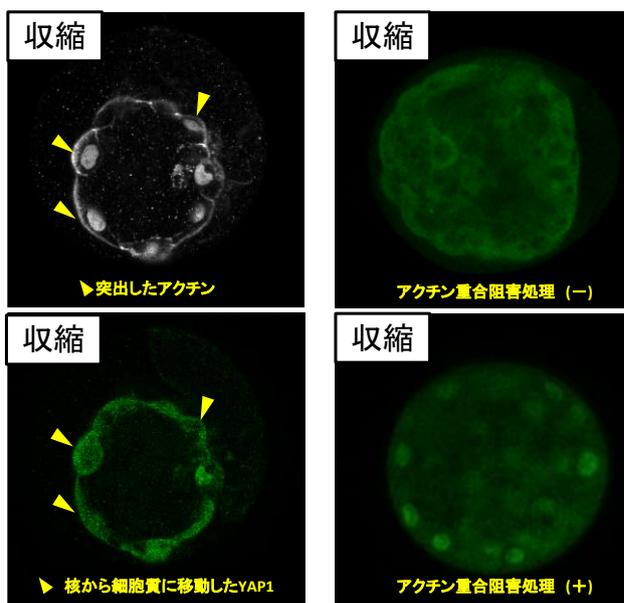


図 2. 栄養膜細胞における YAP1 局在
左列: アクチン分布と YAP1 局在
右列: アクチン重合阻害処理の有無による YAP1 局在への影響

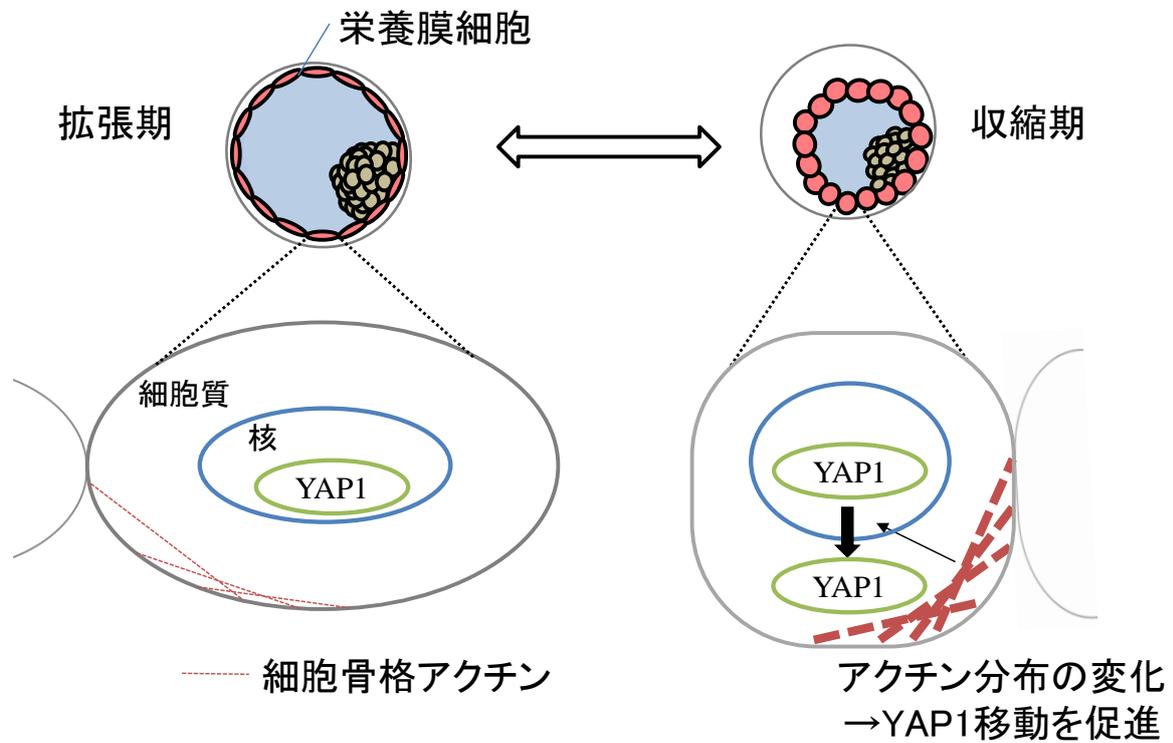


図 3. 拡張期及び収縮期の栄養膜細胞における YAP1 局在

【用語解説】

- * 1 栄養外胚葉 … 胚盤胞期の受精卵において外周に位置する細胞集団のことであり，将来主に胎盤を形成する。
- * 2 内部細胞塊 … 胚盤胞期の受精卵において内部腔所内で偏在している細胞群のことであり，将来胎子を形成する。
- * 3 胚盤胞期 … 受精卵内部に腔所を形成し，哺乳類個体発生で最初に分化が明確化するステージ。