

受精卵の細胞分化を調節する新たな仕組み

～ウシ胚を用いて明かされる細胞極性に依存しない分化制御～

ポイント

- ・細胞成分の偏りである細胞極性の確立が細胞分化の方向を決定するのが従来の考え。
- ・ウシ胚の分化制御は、細胞極性に依存しないことが判明。
- ・哺乳類初期胚の細胞分化を制御する多様な仕組みの一端が解明。

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、同大学大学院農学院博士後期課程の齋藤 隼氏らとともに、我が国で最も重要な食資源動物の一つであるウシの初期胚発生における細胞分化の仕組みを明らかにしました。初期胚の発生を制御する分子経路である Hippo シグナルの調節は、Yes-associated protein 1 (YAP1) という分子の細胞内局在によって制御されます。最も研究が進んでいる実験動物マウスの初期胚を用いた研究において、細胞の方向性を決める細胞極性^{*1}の確立が YAP1 細胞内局在を決定していることが明らかにされています。細胞極性の確立というイベントは、全ての哺乳類初期胚に共通して起こるため、この仕組みは哺乳類の種を問わず普遍的であると考えられてきました。本研究では、ウシ胚を用いてこの仕組みの保存性を検証し、ウシ胚に特徴的な発生制御機構を見出すことに成功しました。

ウシ胚では 16 細胞期以降に細胞極性の形成が開始されるものの、マウス胚とは異なり細胞分化を誘導する YAP1 の核局在化は、細胞極性の確立とは連動していませんでした。さらにウシ胚では、16 細胞期後半から 32 細胞期では全ての細胞で YAP1 が細胞質局在を示すことが特徴的でした。また、胚を覆う構造物である透明帯^{*2}の有無が YAP1 局在に及ぼす影響を調べました。透明帯除去胚では YAP1 の細胞質局在化が抑制されるとともに、細胞分化調節因子の異所性の発現が惹起され、細胞分化制御の破綻が起きることが分かりました。

以上より、ウシ初期胚は従来の細胞極性の確立を発端とする初期胚発生制御のセオリーとは異なる機構で発生の進行が制御されており、種によって多様な分化制御機構が存在することを証明するものとなります。また、ウシ初期胚の体外生産は畜産を支える基盤技術ですが、受胎性の高い初期胚を作製することは現在も大きな課題となっています。本研究で得られたウシ初期胚発生の進行を駆動する新たなメカニズムの解明は、ウシ初期胚の培養系の改善に資する重要な研究成果となります。

なお、本研究成果は、2025 年 3 月 19 日 (水) 公開の米国生化学分子生物学会誌 Journal of Biological Chemistry にオンライン掲載されました。

【背景】

ウシ胚移植による受胎率は低調であり、不受胎による損害は日本国内でも莫大であり大きな問題となっています。不受胎の主要因である初期胚発生中の胚死滅の防止が重要となりますが、ウシ胚では正常な初期胚発生機構の理解が他の哺乳類よりも遅れているのが現状です。哺乳類初期胚では、細胞分化関連因子の転写活性を高める転写共役因子 Yes-associated protein 1 (YAP1) の細胞内局在が極めて重要な役割を果たしています。しかし、ウシ胚における YAP1 の細胞内局在に関する研究は限られており、ヒトを含む他の哺乳類種と同様に最も解析が進んでいるマウス初期胚発生をモデルとして YAP1 細胞内局在制御の概要が捉えられてきました。近年、初期胚発生には種特異的な制御機構があることが少しずつ分かってきており、ウシ胚の初期胚発生制御機構を正しく認識することが求められています。本研究では、ウシ胚に特徴的な YAP1 局在制御機構を明らかにすることに成功しました。

【研究手法】

細胞内成分に偏りが生まれる細胞極性の形成と YAP1 の局在の関係についてウシ胚とマウス胚と比較しました。細胞極性の進行は、極性関連タンパク質 EZRIN の細胞内局在を調べることで評価しました。また、ウシ桑実期胚の YAP1 局在に影響を及ぼす要因を明らかにするために、胚を覆う構造物である透明帯の有無に着目し、YAP1 局在に及ぼす影響を調べました。

【研究成果】

ウシ胚では細胞極性の形成が開始される 16 細胞期以降も YAP1 の核局在化がみられず、16 細胞期後半から 32 細胞期初期胚の全ての細胞で YAP1 の細胞質局在がみられ、マウス胚ではみられない特徴的な動態が観察されました。さらに、透明帯を除去したウシ胚では YAP1 の細胞質局在化が抑制され、代わりに核局在化が進み細胞分化を調節する転写因子 SOX2 が、本来発現しない将来胎盤になる栄養外胚葉において発現するようになりました。このことから、YAP1 の細胞質局在化が栄養外胚葉の細胞分化の調節に重要であることが判明しました。以上より、ウシ初期胚における YAP1 の局在はマウス胚とは異なり、細胞極性の確立には依存せず、透明帯の有無によって制御されていることが明らかになりました (図 1)。

【今後への期待】

ウシ初期胚は、従来の細胞極性の確立を発端とする初期胚発生制御のセオリーとは異なる機構で発生の進行が制御されていることが、本研究によって初めて明らかになりました。ウシ初期胚の体外生産は畜産を支える基盤技術ですが、受胎性の高い初期胚を作製することは現在も大きな課題となっています。本研究で得られたウシ初期胚発生の進行を駆動する新たなメカニズムの解明は、ウシ初期胚の体外培養系の改善ひいては初期胚発生中の胚死滅防止に資する重要な研究成果となります。

論文情報

論文名	Polarization-independent regulation of the subcellular localization of Yes-associated protein 1 during preimplantation development (着床前胚における Yes-associated protein 1 の細胞内局在の極性に依存しない制御)
著者名	齋藤 隼 ¹ 、西山洸司 ¹ 、唄 花子 ² 、高橋昌志 ³ 、川原 学 ² (¹ 北海道大学大学院農学院、 ² 北海道大学大学院農学研究院、 ³ 北海道大学大学院国際食資源学院)
雑誌名	Journal of Biological Chemistry (米国生化学分子生物学会誌)
DOI	10.1016/j.jbc.2025.108429
公表日	2025年3月19日(水)(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@agr.hokudai.ac.jp

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

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒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 jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

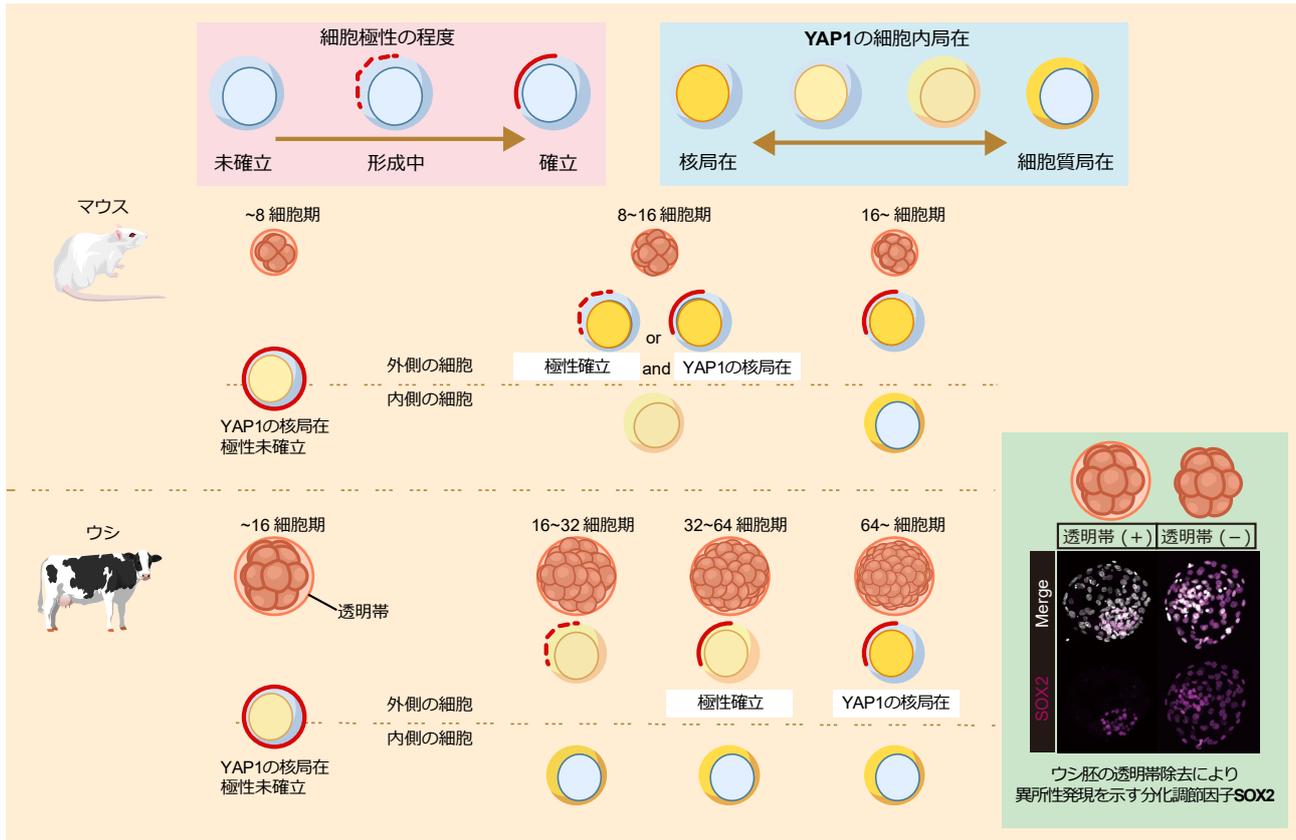


図 1. ウシ初期胚に特徴的な YAP1 の細胞内局在

【用語解説】

- * 1 細胞極性 … 細胞における方向性を持った空間的及び分子的な偏り。哺乳類の胚発生の間の系統の分離と形態形成に重要。
- * 2 透明帯 … 卵子や初期胚を包む糖タンパク質の構造物。