



遺伝子ファミリー間の封印された冗長性を解明

～致死的な遺伝子変異を克服するために生物は秘匿された冗長性を開封する～

ポイント

- ・キナーゼファミリーメンバー間における潜在的かつ階層的な冗長性の存在を発見。
- ・この冗長性は発生初期において機能階層の最上位メンバーの失活によってのみ発動する。
- ・発生初期に逸失した冗長性の後生的な再生による革新的な疾患予防・制御法の開発に期待。

概要

北海道大学遺伝子病制御研究所の紙谷尚子准教授、畠山昌則特任教授（微生物化学研究会微生物化学研究所部長クロアポ兼任）らの研究グループは、胚発生初期^{*1}において特定の遺伝子に致死的な変異が存在する場合に限り、そのファミリー遺伝子が個体を胎生致死^{*2}から守る機能的冗長性を獲得するというユニークな生物の生存戦略機構を明らかにしました。

遺伝子の冗長性とは、生物のゲノム内に同じ機能を持つ複数の遺伝子が存在することです。進化の過程で兄弟のような遺伝子群（ファミリー）が形成されると、一つの遺伝子が壊れても、その機能が他のファミリーにより代償されるため、生物の生存において重要な役割を果たします。例えば、ファミリーを形成する遺伝子 X と遺伝子 Y の間に冗長性がある場合、常に遺伝子 X と Y の両方が働く様式もあれば、通常は遺伝子 X がメインで働き、遺伝子 X が機能なくなると遺伝子 Y が働く様式もあります。どちらの様式でも、ファミリー遺伝子 X と Y は、働いているか否かに関わらず、本質的に同じ機能を保有しています。これが、従来から理解されてきた遺伝子ファミリーにおける冗長性です。

研究グループは、成体マウスを構成する種々の細胞においてセリン/スレオニンキナーゼ^{*3} PAR1b の不活化が強い細胞死を誘導することを見出しました。一方、先天的に *PAR1b* を破壊した *PAR1b* ノックアウトマウスは胎生致死とはならず、成体まで生存可能です。*PAR1b* にはファミリー遺伝子である *PAR1a* が存在することから、*PAR1b* ノックアウトマウスでは *PAR1a* が *PAR1b* の機能を代償できると予想しました。そこで、野生型細胞（変異のない正常な細胞）において *PAR1b* を破壊したところ、期待通り細胞死が誘導されました。一方で、*PAR1a* を破壊しても細胞は順調に成長・増殖を続けました。したがって、野生型細胞では、*PAR1b* と *PAR1a* の間に冗長性は存在しません。これに対し、*PAR1b* ノックアウトマウス由来細胞では、*PAR1a* の破壊により細胞死が誘導されました。したがって、胚発生初期から *PAR1b* を欠損している場合に限り、*PAR1a* が *PAR1b* の機能を代償できると考えられます。言い換えると、*PAR1b* が発生初期から正常に機能している細胞では、同一ファミリー内の *PAR1b* と *PAR1a* の間の機能的冗長性は形成されないと結論づけられます。

致死的な遺伝子変異に対する冗長性の獲得は、生物が生存するための重要なメカニズムと考えられます。実際、細胞レベルで冗長性遺伝子を持たず生存に必須とされる遺伝子を破壊しても個体レベルでの生存が可能となるケースが知られています。本研究が明らかにした遺伝子ファミリー間の（通常は秘匿化されている）潜在的な冗長性の存在が、個体死の回避に関与している可能性が示唆されます。

なお、本研究成果は、2026年3月12日（木）公開の Scientific Reports 誌にオンライン掲載されました。

【背景】

PAR1 キナーゼ（別名 MARK）ファミリーは *PAR1a*、*PAR1b*、*PAR1c*、*PAR1d* の四つのファミリー遺伝子から構成されるセリン/スレオニンキナーゼです。細胞極性や細胞運動の制御において、これら 4 種の PAR1 キナーゼファミリーは冗長的に機能することが知られています。同時に、PAR1 ファミリーの各メンバーは、それぞれに特有の役割も担っています。研究グループは最近の研究で、PAR1b が BRCA1^{*4} をリン酸化し、BRCA1 を細胞質から核に移行させることを見出しました。BRCA1 は細胞の核内においてゲノムの安定性を維持しており、細胞生存に重要な役割を果たしています。

コンベンショナル^{*5} *BRCA1* ノックアウトマウスは胎生致死となることが報告されています。PAR1b は BRCA1 の核移行に必須であることから、*PAR1b* 欠損もまた *BRCA1* 欠損と同様に致死的であると予想されます。しかしながら、コンベンショナル *PAR1b* ノックアウトマウスは胎生致死とはならず、大きな病的異常を示すことなく成体に至ります。この事実から、*PAR1b* ノックアウトマウスでは、その発生過程において、PAR1b 以外の PAR1 キナーゼファミリー分子が BRCA1 をリン酸化制御する能力を獲得したことが推察されます。そこで、研究グループは、先天的な *PAR1b* 欠損という致死的な遺伝子変異に適応して、細胞・個体が生存能を獲得するメカニズムの解明を試みました。

【研究手法】

野生型マウス及びコンベンショナル *PAR1b* ノックアウトマウスより胎児線維芽細胞 (MEFs) ^{*6} を調整した後、正常細胞の老化に伴う増殖停止を回避するために、SV40 ラージ T 抗原 (SV40 TAg) 発現ベクターを安定導入し、不死化したマウス胎児線維芽細胞 (iMEFs) を作製しました。こうして得られた野生型マウス由来の不死化胎児線維芽細胞 (iMEFs^{WT} 細胞) 及び *PAR1b* ノックアウトマウス由来の不死化胎児線維芽細胞 (iMEFs^{*PAR1b*-null} 細胞) を用いて、BRCA1 を細胞質から核へ移行させる役割を担う PAR1 ファミリーメンバーを検討しました。

【研究成果】

まず、PAR1b 以外の PAR1 ファミリーメンバーが、BRCA1 の核移行に関与するか否かを調べました。野生型マウス由来の iMEFs^{WT} 細胞を用いて、特異的 siRNA^{*7} により各 PAR1 ファミリーのタンパク質発現を抑制しました。その結果、PAR1b の発現抑制によって BRCA1 の核移行は強く抑制され DNA 二本鎖切断 (DSBs) ^{*8} が誘導されましたが、PAR1a、PAR1c、PAR1d の発現抑制では影響は見られませんでした。この結果から、iMEFs^{WT} 細胞においては、PAR1b が特異的に BRCA1 の核移行を担っていると結論づけられました。一方、MEFs^{*PAR1b*-null} 細胞では、PAR1b が発現していないにも関わらず、BRCA1 は核内に移行し DSBs も認められませんでした。そこで、研究グループは、iMEFs^{*PAR1b*-null} 細胞では PAR1b 以外の PAR1 ファミリーメンバーが、BRCA1 をリン酸化し核内移行を促すという仮説を立てました。この仮説を検証するために、ヘリコバクター・ピロリ (ピロリ菌) の病原タンパク質 CagA を利用しました。ピロリ菌の CagA は、4 種類全ての PAR1 ファミリー分子に結合し、それらのキナーゼ活性を不活化することが知られているからです。iMEFs^{*PAR1b*-null} 細胞に CagA を発現させたところ、BRCA1 の核内移行が有意に減少しました。よって、iMEFs^{*PAR1b*-null} 細胞では、PAR1b 以外の PAR1 ファミリーメンバーが BRCA1 のリン酸化と核移行を担うことが強く推察されました。

iMEFs^{WT} 細胞においては、PAR1b が BRCA1 の核移行並びに DSBs の修復に必須であることから、PAR1b の発現は細胞生存に重要な役割を果たすと考えられます。そこで、iMEFs^{WT} 細胞において *PAR1b* 遺伝子を破壊したところ、予想通り細胞死が誘導されました。これに対し、iMEFs^{WT} 細胞における *PAR1a* 遺伝子の破壊は、細胞増殖に影響を与えませんでした。その一方で、コンベンショナル

PAR1b ノックアウトマウス由来の iMEFs^{*PAR1b*-null} 細胞において *PAR1a* 遺伝子を破壊したところ、強い細胞死が誘導されました。なお、iMEFs^{WT} 細胞及び iMEFs^{*PAR1b*-null} 細胞において、*PAR1c* 遺伝子または *PAR1d* 遺伝子の破壊は、細胞増殖に影響を与えませんでした。したがって、*PAR1b* は iMEFs^{WT} 細胞の細胞生存に、*PAR1a* は iMEFs^{*PAR1b*-null} 細胞の生存と増殖に、それぞれ必要不可欠であることが明らかになりました。一方、*PAR1c* と *PAR1d* は、これらの細胞の生存・増殖に関与しないことが示されました。

上述の結果を受け、発生初期からの *PAR1b* 欠損特異的に、PAR1a が PAR1b の機能を補う機構を明らかにするため、ATAC-seq (assay for transposase-accessible chromatin with sequencing) ^{*9} により、iMEFs^{WT} 細胞と iMEFs^{*PAR1b*-null} 細胞間におけるクロマチンアクセシビリティの差異を検討しました。その結果、iMEFs^{*PAR1b*-null} 細胞では、遺伝子発現制御に関与する遺伝子群において著しいエピゲノム変化^{*10} が引き起こされていることが判明しました。とりわけ、iMEFs^{*PAR1b*-null} 細胞では、DSBs の修復において *BRCA1* と拮抗する機能を持つ 53BP1 の発現が mRNA レベル並びにタンパク質レベルで著しく減少していることが明らかになりました。PAR1a がリン酸化を介して *BRCA1* を核移行させる能力は、PAR1b に比べて大幅に劣ると考えられます。コンベンショナル *PAR1b* ノックアウトマウスでは、53BP1 が著しく減少することで、PAR1a を介して核移行した少ない量の *BRCA1* によってゲノムの安定性が保証されると考えられます (図 1)。したがって、胚発生初期から *PAR1b* を欠損している場合に限り、生理的には不十分な PAR1a による *BRCA1* 制御能の閾値が下がり、PAR1b の機能代償に寄与することが推察されました。今回初めて見出された (正常個体では廃絶してしまう) 潜在的な冗長性は、PAR1 キナーゼファミリーに特有の現象ではなく、他の遺伝子ファミリーにおいても備わる機構であり、細胞や個体を危機的な状況から回避させるために広く機能している可能性が推察されます。

【今後への期待】

PAR1b の機能障害/不活化は、胃がんに加え、低身長症、不妊症、糖尿病、肥満、認知障害、自閉症など様々な疾患の原因となることが近年報告されており、PAR1b の機能不全に対して、PAR1a の活性化が治療標的となり得ることが期待されます。また、PAR1b と PAR1a の間に存在する「潜在的な冗長性」に *53BP1* が関与していることから、これらの疾患の予防や治療において 53BP1 の抑制が効果を有する可能性が期待されます。

【謝辞】

本研究は、JSPS 科学研究費補助金 (JP21H04804、JP22K07068、JP24H00618、JP25K10340) の支援のもと実施されました。

論文情報

論文名 Cryptic redundancy between PAR1b and PAR1a, two members of the PAR1 kinase family, in the survival of *PAR1b*-knockout mice (*PAR1b* ノックアウトマウスの生存における、PAR1 キナーゼファミリーの二つのメンバーである PAR1b と PAR1a の間の潜在的な冗長性)

著者名 紙谷尚子^{1,2,3}、Adriana Alejandra Del Valle Lazarte³、菊地逸平^{3,4}、畠山昌則^{2,3,4} (1 北海道大学遺伝子病制御研究所感染腫瘍学分野、2 北海道大学遺伝子病制御研究所感染癌研究センター、3 東京大学大学院医学系研究科微生物学講座、4 公益財団法人微生物化学研究会微生物化学研究所第3生物活性研究部)

雑誌名 Scientific Reports (自然科学の専門誌)

D O I 10.1038/s41598-026-39737-4

公表日 2026年3月12日(木)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学遺伝子病制御研究所 准教授 紙谷尚子 (かみやなおこ)

T E L 011-706-6073 メール naokokam@igm.hokudai.ac.jp

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

微生物化学研究所 知的財産情報部 (〒141-0021 東京都品川区上大崎三丁目14番23号)

T E L 03-3441-4173 F A X 03-3441-7589 メール chizaijoho@bikaken.or.jp

【参考図】

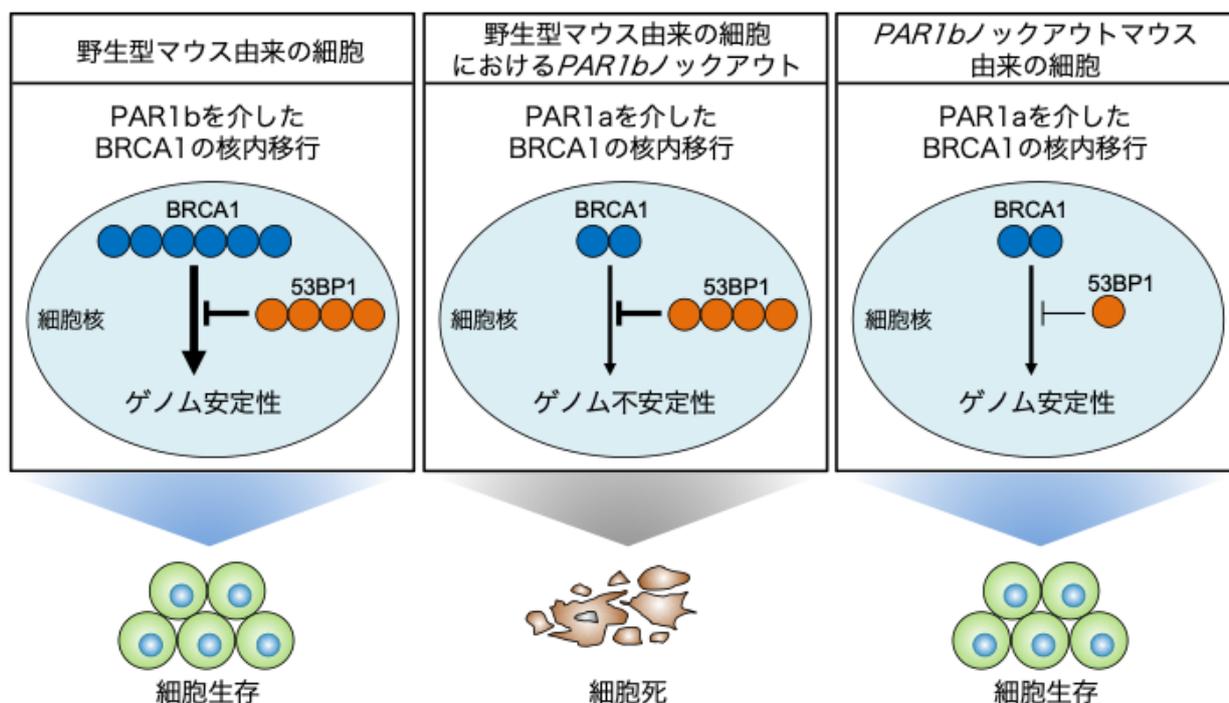


図 1. 本研究の概要図

野生型マウス由来の細胞では、PAR1b によって BRCA1 が核内に移行します。BRCA1 と拮抗する 53BP1 は存在しますが、PAR1b によって効率よく BRCA1 が核内に移行するため、ゲノムの安定性が

維持されています。他の PAR1 ファミリーメンバー (PAR1a、PAR1c、PAR1d) は BRCA1 の核移行に必要ありません(左の図)。野生型マウス由来の細胞において *PAR1b* をノックアウトすると、PAR1a によって BRCA1 が核内に移行します。しかしながら、PAR1a が BRCA1 を核移行させる能力は、PAR1b に比べて極めて低いため、ゲノム不安定性が誘導されて細胞死が引き起こされます(中央の図)。*PAR1b* ノックアウトマウス由来の細胞では、胚発生初期から PAR1b が存在しないため、エピゲノム変化により 53BP1 の発現が低下しています。これにより、PAR1a が BRCA1 を核移行させる能力は低いながらも、ゲノムの安定性が維持されます。

【用語解説】

- *1 胚発生初期 … 精子と卵子が受精して受精卵となり、器官が形成される最初期のこと。
- *2 胎生致死 … 胚または胎児が母体の中で生存することができず、出生前に死亡すること。
- *3 セリン/スレオニンキナーゼ … タンパク質のセリン残基とスレオニン残基をリン酸化修飾する酵素のこと。
- *4 BRCA1 … ゲノムの安定性を維持する役割を持つがん抑制タンパク質のこと。
- *5 コンベンショナル … 受精卵の段階から標的遺伝子が破壊されており、全身の全ての細胞で標的遺伝子が機能しないこと。
- *6 胎児線維芽細胞 (MEFs) … 胎児の皮膚や結合組織から得られる細胞のこと。
- *7 siRNA … 配列特異的に遺伝子発現を抑制する 21-23 塩基対から成る低分子二本鎖 RNA のこと。
- *8 DNA 二本鎖切断 (DSBs) … ゲノム DNA を構成する二本の DNA 鎖が同時に切断されていること。
- *9 ATAC-seq (assay for transposase-accessible chromatin with sequencing) … クロマチンの開いた領域を解析する方法のこと。
- *10 エピゲノム変化 … DNA の塩基配列は変えずに、DNA やヒストンタンパク質の修飾により遺伝子発現を制御する仕組みのこと。