

大阪科学・大学記者クラブ 御中

(同時資料提供先：徳島県教育記者クラブ、名古屋教育記者会、文部科学記者会、科学記者会)

2024年3月25日

大阪公立大学

徳島大学

名古屋大学

胴体の長さって、どうやって決まるの？ 脊椎動物の胴体の終点＝後ろ足の形成制御を行う DNA 領域を発見！

<本研究のポイント>

- 脊椎動物の後ろ足を形成させる *Gdf11* 遺伝子の働くタイミングを制御する DNA 領域を発見。
- この DNA 領域を欠損させたマウスは脊椎骨二つ分、胴体が長くなることを確認。
- 脊椎動物の胴体の長さや骨格パターンの多様性は、種間で共通の DNA 配列（本研究で同定した領域）と 種間で異なる DNA 配列の両方で制御されている可能性を強く示唆。

<概要>

ヒトを含む脊椎動物の手（前足）と足（後ろ足）の間の胴体の長さは、種によって異なっています。本研究グループは以前の研究で、体が作られる過程の中で、働いた場所に仙椎と後ろ足の両方を形成させる *Gdf11* 遺伝子を同定しましたが、この遺伝子が働く場所やタイミングを決める仕組みは不明でした。

大阪公立大学大学院理学研究科生物学専攻の鈴木 孝幸教授、徳島大学先端酵素学研究所の竹本 龍也教授、名古屋大学大学院生命農学研究科

の飯田 敦夫助教らの研究グループは、*Gdf11* 遺伝子が働くタイミングを制御する DNA 領域（HCR 領域と命名）を発見。25 億あるマウスのゲノムの塩基（DNA）数のうち、たった 1,700 bp の領域で胴体の長さが決められていることが明らかになりました。

また、HCR 領域はヒト（哺乳類）や鳥（鳥類）にも存在することから、脊椎動物の中で、種を超えて同様の働きを担う DNA 領域であることも分かりました。本研究成果は、脊椎動物の骨格パターンの進化メカニズムを DNA の配列レベルで解明する上で、大きな一歩となることが期待されます。

本研究成果は、2024年3月15日に、国際学術誌「Frontiers in Cell and Developmental Biology」にオンライン掲載されました。

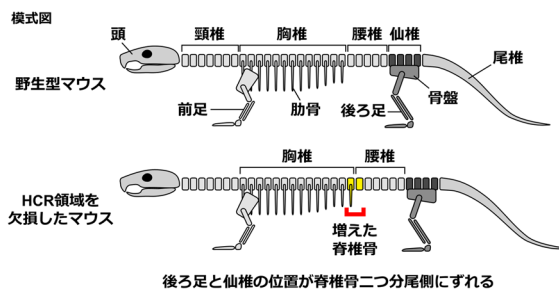


図 1. HCR 領域を欠損させたマウスの骨格パターン

HCR 領域を欠損させたマウスでは、*Gdf11* 遺伝子が正常に働かなくなり、後ろ足と仙椎の位置が尾側にずれ、胴体の長さが脊椎骨二つ分長い胴長のマウスになった。

進化の過程は胚の発生過程に刻まれています。遺伝子の変化が発生過程に影響を与え、進化を導くのですが、現在はその影響を実験で検証できる時代となりました。今回の研究では *Gdf11* 遺伝子の働くタイミングを決める DNA の候補領域を探すのに苦労しました。進化のメカニズム解明には発生生物学を土台とした多角的な手法が不可欠で今後の発展が期待されています。今後はヘビなどの、形態が大きく異なる生物の形態進化の仕組みを調べていきたいです。



鈴木 孝幸教授
(写真中央)

■掲載誌情報

雑誌名： Frontiers in Cell and Developmental Biology
論文名： Functional analysis of a first hindlimb positioning enhancer via *Gdf11* expression
著者： Seiji Saito, Utsugi Kanazawa, Ayana Tatsumi, Atsuo Iida, Tatsuya Takemoto, Takayuki Suzuki
掲載 URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2024.1302141/full>

<研究の背景>

私たちヒトを含む脊椎動物は、受精後、細胞分裂を繰り返しながら、様々な組織・器官を形成して個体を作っていきます。これを発生過程と言います。脊椎動物の発生過程では、頭の部分が最初に形作られ、続いて胴体、最後に尾が作られます。この形態形成過程の中で、体の中心には背骨を構成する脊椎骨が形成され、形態の違いによって、頭側から頸椎・胸椎・腰椎・仙椎・尾椎に分けられます。また手足の間は胴体となり、胴体の長さは種によって異なります。この違いは脊椎動物の見た目の違いとして認識されています。

興味深いことに、種によって胴体の長さが異なっても、後ろ足が骨盤を介して必ず仙椎に接続しているという点は同じです。本研究グループは以前の研究で、仙椎の位置に必ず後ろ足を形成させる遺伝子として *Gdf11* 遺伝子を見出しました。遺伝子が働くことを「遺伝子の発現」と言いますが、*Gdf11* 遺伝子は、頭から順番に形を作っていく発生過程の中で、**特定のタイミングで発現を開始し、発現した場所に仙椎と後ろ足の両方を形成させます**。また *Gdf11* 遺伝子の発現するタイミングは種によって異なり、ヘビのように胴体の長い種ほど、*Gdf11* 遺伝子が発生中に発現するタイミングは遅くなることも報告しました (Matsubara et al., 2017)。

しかしながら、*Gdf11* 遺伝子が発現する仕組み、すなわち「働くタイミング」を決める仕組みはこれまで不明でした。そのため、*Gdf11* 遺伝子の発現を制御する仕組みを明らかにできれば、胴体の長さの違いを生み出した進化の分子基盤の解明につながると考えました。

<研究の内容>

Gdf11 遺伝子はすべての脊椎動物に存在する遺伝子ですが、後ろ足と仙椎の位置は種によって異なります。そのため、*Gdf11* 遺伝子が発現する仕組みは、種間で保存された共通の仕組みと、胴体の長さの違いを生み出す原因となる、種間で異なる仕組み の二つがあるのではないかと仮説を立てました。本研究グループは今回、「種間で共通の仕組み」の解明に取り組みました。

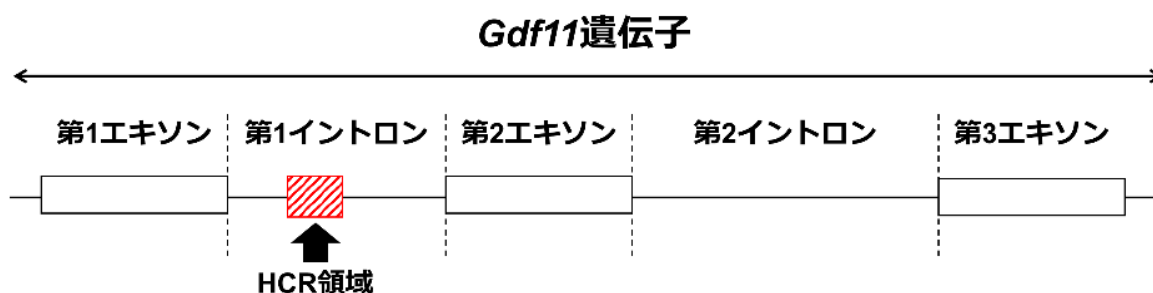


図2: *Gdf11* 遺伝子の様式図

遺伝子の中には、タンパク質の情報となる DNA 領域 (エクソン) とタンパク質の情報にならない領域 (イントロン) が存在しており、今回発見した HCR 領域は *Gdf11* 遺伝子の第1イントロン内に存在している。

一般に遺伝子の発現は、エンハンサーと呼ばれる DNA 領域によって増幅されます。そこで、本研究グループは *Gdf11* 遺伝子のエンハンサーを探索しました。ヒトやマウスなどの哺乳類から、鳥類、爬虫類といった手足を持つ脊椎動物の DNA 配列を複数種比較した結果、*Gdf11* 遺伝子の発現を制御していると予測される約 1,700 bp の DNA 領域 (HCR 領域と命名) を第1イントロン内に発見しました。(図2)。

次に、HCR 領域が *Gdf11* 遺伝子の発現を制御しているエンハンサーかどうかを確かめるため、HCR 領域を欠損したマウスを作製し、*Gdf11* 遺伝子の発現する場所や量に変化があるかを調べました。その結果、予想通りこの領域欠損マウスでは、*Gdf11* 遺伝子が正常に発現できなくなり、発現量（図3の紫色の部分）が減少していました（図3）。

またこの領域欠損マウスは、胸椎と腰椎が一つずつ増え、後ろ足と仙椎の位置が合計で脊椎骨二つ分、尾側にずれていました。すなわち、胴体が脊椎骨二つ分伸びたこととなります（図4）。

このことから、本研究グループが発見した HCR 領域は *Gdf11* 遺伝子のエンハンサーであることが明らかとなりました。HCR 領域は手足を持つ哺乳類・鳥類・爬虫類すべてに存在する DNA 領域です。すなわち、HCR 領域は、*Gdf11* 遺伝子の発現を介して後ろ足と仙椎の位置を決め胴体の長さを規定する、**脊椎動物に共通の DNA 領域**であることが分かりました。

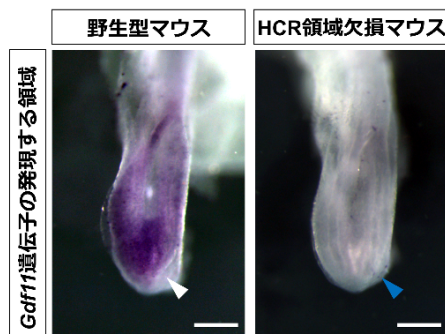


図3：HCR 領域欠損マウスの *Gdf11* 遺伝子の発現

実際の写真

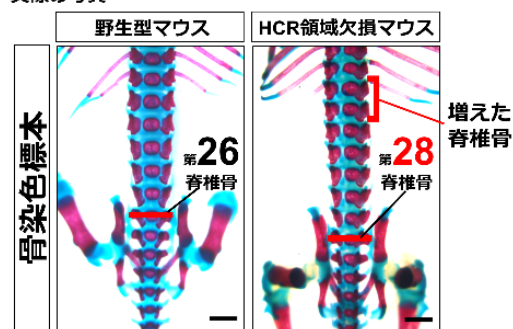


図4：HCR 領域を欠損させたマウスの脊椎骨

<今後の展開>

本研究によって、*Gdf11* 遺伝子の発現のタイミングを決めるメカニズムのうち、種間で保存された共通の機構の一端を明らかにすることができました。今後は *Gdf11* 遺伝子の発現制御機構のうち、種間で異なる機構を明らかにしていく予定です。

手足を持つ脊椎動物は、後ろ足と仙椎をセットで形成するという関係を保持しながら、その形成される位置、すなわち胴体の長さを変えることで体の形の多様性を増してきました。本研究と今後の研究によって、脊椎動物の形の保存性を保ちつつ、骨格パターンの多様性を生み出した進化のメカニズムの本質を DNA レベル・分子レベルで具体的に解明できることが期待されます。また本研究により、骨格パターンの進化の過程では、遺伝子が増えるのではなく、タンパク質の情報を持っていない非コード DNA 領域が重要な役割を持っていることがわかりました。

<資金情報>

本研究は、科研費補助金(21J22861, 22KJ1531, 20H04867, 22H02673)と木下記念事業団、公益財団法人ノバルティス科学振興財団、徳島大学先端酵素学研究所共同利用・共同研究拠点事業の支援を受けて行われました。