

四肢の形成の決め手となるシグナルを発見！

金沢大学がん進展制御研究所リサーチプロフェッサーNicholas Barker 博士らは、シンガポール国立大学、イスタンブール大学の研究グループとの共同研究により、四肢の異常を引き起こす原因遺伝子を特定し、Nature 誌に発表しました〔平成 30 年 5 月 16 日(米国東部時間)〕。

四肢の発生は、中心周辺軸、前後軸、背腹軸を決定する 3 次元的シグナル機構によって制御されています。胎児期にその過程が異常にになると、肺の形成不全を伴い、四肢を全て失ってしまうテトラ・アメリア症候群(TETAMS)という遺伝病となることが知られていましたが、その原因は不明でした。今回、研究グループは、5 つの家族で 11 人にわたり重度の四肢形成不全の症状を示す患者を調べ、不完全な RSP02 と LGR4/5/6、RNF43/ZNRF3 の結合が、WNT の増強効果を減らし、疾患の原因となることを突き止めました。

さらに、RSP02 の遺伝子変異による異常は、LGR4/5/6 受容体経路とは独立に生じること、一方で、rnf43 と znrf3 の 2 重欠損は、異常な四肢の発達を引き起こすことから、RSP02 は RNF43/ZNRF3 に対して直接的に結合し、シグナルを伝達し、四肢の形成に寄与していると考えられました。今後、本知見が再生医療への応用や WNT シグナルに関連するがん発生の理解につながると期待されます。

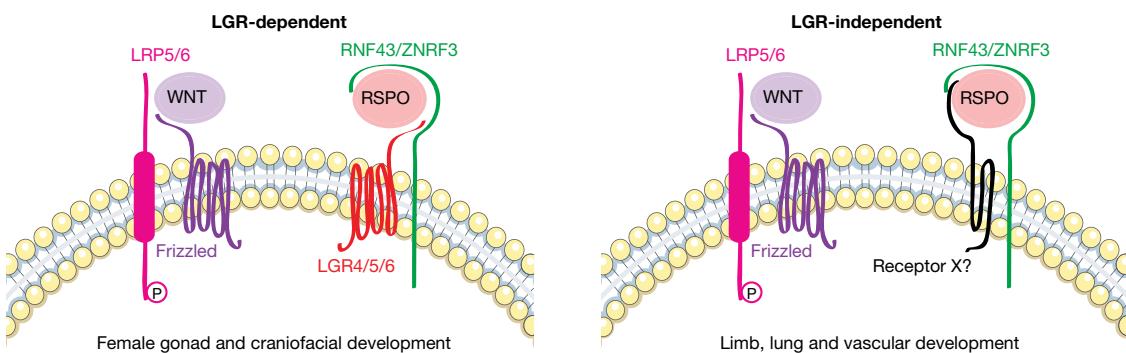


図 LGR 依存的な R-spondin 過程(左)と未知の受容体 X により活性化される LGR 非依存的な RSP02/3 シグナル(右)。これまで、RSP0-LGR は、リガンド-受容体複合体を形成し、WNT レセプターをユビキチン化し、分解してしまう 2 つの E3 リガーゼ RNF43 と ZNRF3 を直接的に阻害することにより、WNT シグナルを増強することが知られていた。一方で今回、胚の発生過程においては Lgr4、5、6 の欠損は Rspo-2/ R-spo3 の欠損表現系を模倣できないことがわかった。

【論文情報】

Nature Online (2018 May 16)

RSPO2 inhibition of RNF43 and ZNRF3 governs limb development independently of LGR4/5/6.

Szenker-Ravi E, Altunoglu U, Leushacke M, Bosso-Lefèvre C, Khatoo M, Tran HT, Naert T, Noelanders R, Hajamohideen A, Beneteau C, de Sousa SB, Karaman B, Latypova X, Başaran S, Yücel EB, Tan TT, Vlaeminck L, Nayak SS, Shukla A, Girisha KM, Caignec CL, Soshnikova N, Uyguner ZO, Vleminckx K, Barker N*, Kayserili H* & Reversade B*. (* corresponding authors)

【問い合わせ先】

Nicholas Barker

金沢大学がん進展制御研究所 上皮幹細胞研究分野 リサーチプロフェッサー

(日本語での問い合わせ)

村上和弘 助教

〒920-1192

石川県金沢市角間町

金沢大学がん進展制御研究所 上皮幹細胞研究分野

E-mail: kmurakami@staff.kanazawa-u.ac.jp