

遺伝子改変マウスを使ったバーシカン/PG-M 研究の動向

愛知医科大学分子医科学研究所 渡辺秀人

バーシカン/PG-M は、細胞外マトリックスに存在する巨大なコンドロイチン硫酸プロテオグリカンで、そのコアタンパク質は N-末端と、C-末端にそれぞれ G1、G3 という球状ドメインを持ち、中央にはコンドロイチン硫酸結合ドメインを持つ。G1 ドメインはヒアルロン酸 (HA)、リンクタンパク質と、G3 ドメインはテネシン、フィブリリン、フィブリリン等と結合し、これらの結合によってバーシカンは細胞外マトリックスに安定に沈着する。バーシカンは発生期の心臓、軟骨原基等に一過性に高発現して遊走、接着、分化、増殖等の細胞挙動を一時的に制御する一方、成獣では心血管系、皮膚、脳等のマトリックスの構成成分として安定的に発現している。バーシカンの遺伝子欠損マウスはゼントラップ法によってすでに作製されているが同マウスは胎生 10.5 日に心形成不全によって死亡するため、発生後期の各臓器における同分子の機能は解明されていない。我々は、N-末端 G1 ドメイン内の A サブドメインを欠失するバーシカンのノックインマウスを作製し、その解析を行った。ヘテロ接合体は正常に発育したがホモ接合体は出生直後までに全例死亡した。生化学的機能解析から A サブドメインは HA との結合を補強することが明らかとなっており、A サブドメインを欠失した変異バーシカンではマトリックスへの沈着は低下すると推測されるが、事実、同ホモ接合体において変異バーシカンの沈着は有意に低下していた。同マウスの心臓は拡大し、心室壁は菲薄化していた。また心内膜床のゼリーは減少し細胞密度が高く、心房中隔は欠損していた。大動脈においては壁の形成不全と動脈平滑筋細胞の分化遅延が観察された。真皮では膠原線維幅の低下が認められた。これら表現型の発症機構の検討を通じて、同分子がコラーゲン線維の形成と沈着に関与すること、BMP や TGF のシグナル伝達調節を通じて細胞分化を制御していること、さらに HA によるシグナル伝達を制御することが明らかとなった。本講演では遺伝子改変マウスを用いた研究によって明らかになったバーシカンの生体内機能を紹介する。