

グリコサミノグリカンのマウス初期胚および胚性幹細胞における機能解析
○泉川 友美¹, 勝村 仁美¹, 平塚 千紗¹, 浅野 雅秀², 北川 裕之¹(¹神戸薬大生化,
²金沢大・学際科学実験センター・遺伝子改変動物分野)

グリコサミノグリカン(GAG)であるコンドロイチン硫酸(CS)/ヘパラン硫酸(HS)は、直鎖状の硫酸化糖鎖で、ほとんどすべての細胞表面や細胞外マトリックスに存在する。以前、演者らは線虫で硫酸化されていないコンドロイチン(Chn)が初期胚の細胞質分裂に重要な機能を果たすことを明らかにした。しかし、線虫には哺乳動物の初期胚に豊富に存在する硫酸化されていないGAGの一種であるヒアルロン酸(HA)が存在しないため、Chn が HA の機能を担っている可能性が推察されていた。しかし、演者らは哺乳動物においてもCSが初期胚の細胞質分裂に関与している可能性を考え、初期胚におけるCS鎖の機能解明を試みた。これまで、CS鎖の生合成には、類似した基質特異性を保持する複数の糖転移酵素が存在しているため、どれか1つをノックアウト(KO)しても、他の酵素がその機能を補うため、CS鎖のみを完全に欠失させるのは困難であると予想された。そこで、GAG鎖に共通の結合領域の生合成に必須であるGlcAT-Iの遺伝子KOマウスを作製し、CS鎖の機能の解明を試みた。その結果、*GlcAT-IKO*マウスはGAGを合成できず、多くが8細胞期以前に致死となった。さらに、野生型の初期胚にCSを特異的に分解する酵素を加えると細胞質分裂に異常が見られた。これらの結果より、線虫と同様にHAが存在するマウスでもCSが初期胚の細胞質分裂に重要な機能を担うことが明らかとなった。さらに、一部の*GlcAT-IKO*胚は内部細胞塊にまで分化したため、ES細胞の樹立を試みた。その結果、GAG鎖が欠損したES細胞の樹立に成功した。*GlcAT-IKO* ES細胞をLIF非存在下で培養した結果、分化は起こらず未分化能を保持していた。これらの結果より、GAGがES細胞の自己複製を制御していることが示唆された。