The unusual suspect

p53の思いがけない役割

Colin L. Stewart

p53 タンパク質は腫瘍抑制因子として、がんを防ぐ機能が詳しく研究されている。このタンパク質が、マウスにおける胚の着床の制御に不可欠な生理的役割も果たしていることが明らかになった。

Nature Vol.450 (619) / 29 November 2007

「ゲノムの番人」と称される p53 タンパク質は、細胞にあるタンパク質の「セレブ」である。医学関係文献データベースである PubMed で p53 を検索すると、ヒット件数は 45,000 件を超え、その大半は、p 53 がストレスによる DNA 損傷の影響から細胞を守る役割について取り上げたものである。腫瘍形成を防ぐのに p53 が重要な役割を果たしていることを考えると、p53 を欠損したマウスの大部分が正常に発生し、高齢になってから腫瘍が原因で死亡するという知見は意外だった¹。そればかりでなく、2007 年の *Nature* 11 月 29 日号で Hu たち² は、この有名な転写因子が、雌マウスの受胎能(妊娠)の制御に不可欠だという、まったく予想外の役割をもっていることを明らかにした。

受精後、発生初期の胚である胚盤胞は、母体の子宮と物理的に接着する。着床とよばれるこの現象は、高度に統制されており、大部分の哺乳類の生殖において不可欠な段階の 1 つである。着床が成立すると胎盤の形成が始まり、胎盤のおかげで胎児は出産まで子宮内で成長し、発育できる。子宮は胚盤胞の受け入れを可能にするために、着床の前に細胞の増殖と分化を何回も繰り返す。こうした事象は主に、卵巣ステロイドホルモンであるエストロゲン E2 とプロゲステロン P4 の直接的な作用によって制御されており³、E2 や P4 はさらに、多数の成長因子や免疫関与因子タンパク質(サイトカイン類)の局所での産生を誘導する⁴。

これらの因子の中でサイトカインの LIF (白血病抑制因子) は、マウスの胚性幹細胞(ES 細胞)の維持に必須であることから、最初に哺乳類の発生と関係づけら

れた。LIF は、子宮内膜腺によって産生・分泌される多くのタンパク質のうちの 1 つである。さまざまな哺乳類において、LIF の発現量は着床開始時に最も高くなる⁵。実際、子宮の内壁を覆う上皮細胞が LIF にさらされなければ、着床は起こらない⁶ (図 1)。また、LIF を欠損した雌マウスは、胚盤胞が正常に発生するものの妊娠はできない。しかし LIF 欠損型の雌マウスでも、通常の着床予定日(マウスでは妊娠 4 日目)に LIF を 1 回注射すると着床が開始し、その後の胚発生は正常に進行して出産に至る⁷。

Hu たち² は今回、p53 が子宮内での LIF 発現の制御、ひいては雌の繁殖能力に重要な役割を果たしていることを明らかにした。p53 を欠損した雌マウスでは受胎能が低い雌マウスではそうではないことに、Hu たちは興味をもった。そして、p53 欠損型の雌マウスでは、生じた健康な胚の数には影響はなかったが、着床できた胚の数が少ないことに気づいた。Hu たちは、p53 がマウスの *Lif* 遺伝子(タンパク質 LIF の遺伝子)の転写を制御していること、p53 欠損型の雌マウスでは子宮の LIF 発現量がおおよそ 4 分の 1 に減少することを見つけた。p 53 と LIF の関係を決定づけたのは、交尾ずみの p53 欠損型雌マウスに LIF を注射すると、着床が起こり胚は正常に発生し、出産に至った胚の数がかなり増えたことだった。

子宮内では LIF は主に E2 によって制御されている。着床前は子宮の p53 量が一定であるとみられており、また、p53 欠損型の雌マウスでの E2 発現量は正常であることから、p53 はおそらく E2 受容体と複合体を形

図1 マウス胚における着床の分子レベルでの制御。a, 妊娠4日目に、エストロゲン E2 が子宮内膜腺での LIF 発現を誘導し、LIF が子宮内腔へ分泌され、子宮上皮細胞表面にある受容体に結合する。b, これにより、子宮は胚盤胞の受け入れが可能になり、胚盤胞が妊娠5日目までに着床する。Hu たち²は、子宮内膜腺での LIF の発現が、p53 の制御活性にも依存していることを見いだした。p53 が存在しないと、LIF の産生量は不十分となり、子宮の受け入れ態勢が十分に整わず、胚盤胞の着床率は低くなる。

成しているのだろうと Hu たちは考えている。彼らの説によれば、この複合体は、マウスで妊娠4日目に LIF の発現量が最大になるために必要なのだという。

受胎能の制御に p53 がこのような機能をもっているとは予想外のことであり、通常はストレスによって活性化される p53 が、なぜ子宮で *Lif* の転写を調節する必要があるのかは不明である。着床に際して子宮の血管系は、子宮の細胞増殖（脱落膜化）と胚自身の成長の両方が進むように支援するため、また低酸素症を防ぐために、大がかりな再編を受ける。低酸素症は p53 の活性を制御する主要なストレス要因の1つであり⁸、そのため、哺乳類の雌の生殖器官系が進化するのに伴って、低酸素症に対応する p53 活性化が「ハイジャック」され、着床に伴う血管系の変化の調整を助けるようになったのではないとも考えられる。

Hu たちの知見は、ヒトの繁殖能力とどのような関連性があるのだろうか。p53 と、その制御因子である Mdm2 などに関する研究から、p53 の 72 番目のアミノ酸残基にある多型や、Mdm2 の転写制御領域にある一塩基多型 (SNP309) が見つかった⁹。これらの多型はどちらも、p53 の転写活性および発現量に影響を及ぼしていると考えられている¹⁰。そのため、Hu たちのデータと照らし合わせると、p53 の 72 番目のアミノ酸残基にある特定の多型（アルギニンがプロリンに

置換）と、再発性着床不全の女性との間に強い相関がみられること¹¹は興味深い。p53 の遺伝子多型は、子宮における p53 の発現量にも影響を与えている可能性があり、それがさらには LIF 量に影響しているのかもしれない。LIF 量の低下は、ヒトでの着床率の低下とも関係づけられている¹²。したがって、Mdm2 における SNP309 多型が、原因不明のヒト不妊症の症例と関連しているかどうかに興味もたれる。

腫瘍の成長を抑制するために p53 を制御する小分子因子を突き止めようと、精力的に研究が続けられている。そのような分子は、不妊治療の一環として着床率を向上させるために利用できる可能性があり、さらには、避妊法の1つとして着床の阻害にも使えるかもしれない。

Colin L. Stewart、医学生物学研究所（シンガポール）

1. Donehower, L. A. *et al.* *Nature* **356**, 215–221 (1992).
2. Hu, W., Feng, Z., Teresky, A. K. & Levine, A. J. *Nature* **450**, 721–724 (2007).
3. Finn, C. A. & Martin, L. J. *Reprod. Fertil.* **39**, 195–206 (1974).
4. Dimitriadis, E., White, C. A., Jones, R. L. & Salamonsen, L. A. *Hum. Reprod. Update* **11**, 613–630 (2005).
5. Cullinan, E. B. *et al.* *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **93**, 3115–3120 (1996).
6. Stewart, C. L. *et al.* *Nature* **359**, 76–79 (1992).
7. Chen, J. R. *et al.* *Endocrinology* **141**, 4365–4372 (2000).
8. Graeber, T. G. *et al.* *Nature* **379**, 88–91 (1996).
9. Bond, G. L. *et al.* *Cell* **119**, 591–602 (2004).
10. Pietsch, E. C., Humbey, O. & Murphy, M. E. *Oncogene* **25**, 1602–1611 (2006).
11. Kay, C., Jeyendran, R. S. & Coulam, C. B. *Reprod. Biomed. Online* **13**, 492–496 (2006).
12. Mikolajczyk, M. *et al.* *Reprod. Biol.* **3**, 259–270 (2003).