

正確な体づくりを支える細胞間のコミュニケーション



研究室紹介

佐々木 洋*

Intercellular communications support correct body formation

Key Words : Hippo signal, preimplantation development, cell competition

はじめに

私たちの体は、たくさんの細胞が集まって作られています。例えば、目には主なものだけでも角膜やレンズといった光を通す透明な細胞、網様体というレンズの厚さを変える筋肉細胞、光を感知する網膜の神経細胞とそれを裏打ちする色素細胞などの細胞があり、これらの細胞が多数、規則正しく配置することで、ものを見るといった機能を持った目が作られています。このように体を作るたくさんの細胞も、もともとは、たった一つの受精卵から作られており、発生が進むに伴って、細胞は分裂してその数を増やし、分化することで様々な性質を持った細胞を作ります。多くの細胞を正しく配置することで私たちの体は作り上げられますが、体の中の個々の細胞のふるまい（分裂や分化）は最初から厳密に決まっているわけではなく、一見すると不規則にも思えるくらい「ばらつき」があります。そして、ばらつきのある細胞が、お互いにコミュニケーションすることで、そのふるまいを調和させ、組織、臓器などを正確に作り上げています。このように、体を正確にするためには、細胞同士のコミュニケーションが重要ですが、そのしくみはほとんどわかっていません。本稿では、私たちの研究室で行ってきた2つの研究について紹介します。

着床前マウス胚の細胞分化

私の研究室では、細胞間のコミュニケーションにより正しく体を作り上げるしくみを理解するためのモデル系の一つとして、着床前のマウス胚の細胞分化を研究しています。マウス受精卵は約4日かけて胚盤胞という嚢胞状の構造になり子宮に着床します（図1）。初期の胚盤胞はたった2種類の細胞からなっており、外側に一層の栄養外胚葉という子宮に着床して母体から胚に栄養を供給するための細胞があり、その内側に内部細胞塊という胚の体を作る細胞の塊が付着した構造を作っています。受精卵から分裂してできた細胞が、胚の中のどこに来るかは決まっておらず、個体ごとに異なっており、胚内の細胞同士がコミュニケーションすることで、胚の外側に来た細胞が栄養外胚葉に内側に来た細胞が内部細胞塊へと分化します（図1）。

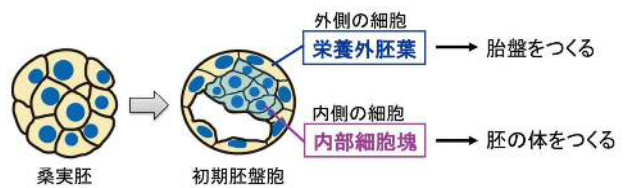


図1. 着床前マウス胚の細胞分化

私たちは、この細胞分化に Hippo (ヒッポ) シグナル経路という、細胞間シグナルが関与していることを明らかにしました。胚の外側の細胞と内側の細胞とで、Hippo シグナルの活性化が異なります（図2）。外側の細胞では Hippo シグナルが活性化されず、転写共役因子の Yap が核移行します。Yap は核内で転写因子 Tead4 と結合することで、Tead4 が転写活性化因子となり、栄養外胚葉特異的な遺伝子の発現を誘導して、栄養外胚葉へと分化します（図2）。一方、内側の細胞では、Hippo シグナルが活性化さ



* hiroschi SASAKI

1962年12月生
 東京大学大学院 理学系研究科 動物学
 専攻 博士後期課程修了(1990年)
 現在、大阪大学 大学院生命機能研究科
 個体機能学講座 初期胚発生研究室
 教授 理学博士 発生生物学
 TEL : 06-6879-4657
 FAX : 06-6879-4659
 E-mail : sasaki@fbs.osaka-u.ac.jp

れます。Hippo シグナルが働くと、Yap が核から排除され Tead4 が不活性化します。Tead4 が働かないと、その細胞は内部細胞塊へ分化します (図2)。

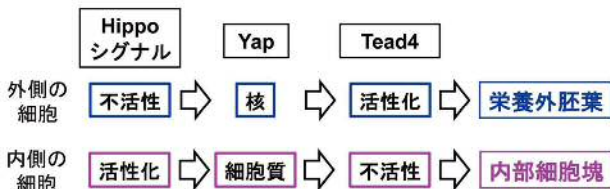


図2. Hippo シグナル経路による細胞分化の制御

このような細胞の位置による Hippo シグナルの制御は、細胞の極性化によって制御されています。内側の細胞は極性化していないため、Hippo 経路因子の angiomin (Amot) が細胞間の接着結合 (AJ) に存在し、他の Hippo 経路因子と複合体を作ることによって、Hippo シグナルを活性化します (図3)。一方、外側の細胞では Par-aPKC システムが働いて上皮細胞の様に頂端-基底の極性化が起こります。細胞が極性化すると、Amot が側方・基底の接着結合から排除されるため、細胞間の接着による Hippo シグナルの活性化が起こらなくなります (図3)。

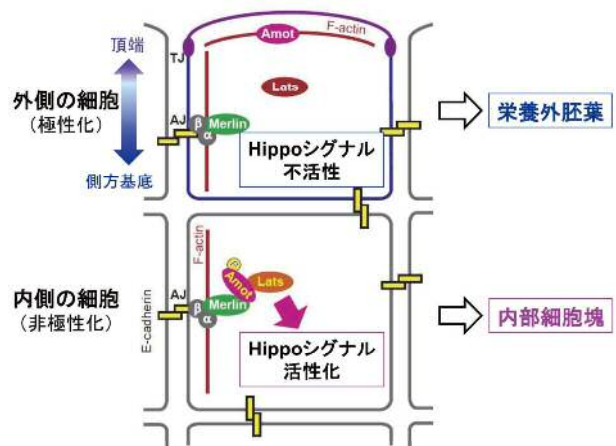


図3. 細胞の極性化による Hippo シグナルの制御

細胞競合

私の研究室では、Hippo シグナルが着床前胚の細胞分化制御だけではなく、より一般的な細胞間の状態の違いを認識した細胞間コミュニケーションにもかかわっていることを明らかにしています。マウス胚由来の線維芽細胞株である NIH3T3 において、Hippo 経路の転写因子 Tead ファミリーの活性を増減させた細胞を作製すると、細胞の増殖速度と飽和密度の増減がみられます (図4A)。しかし、こ

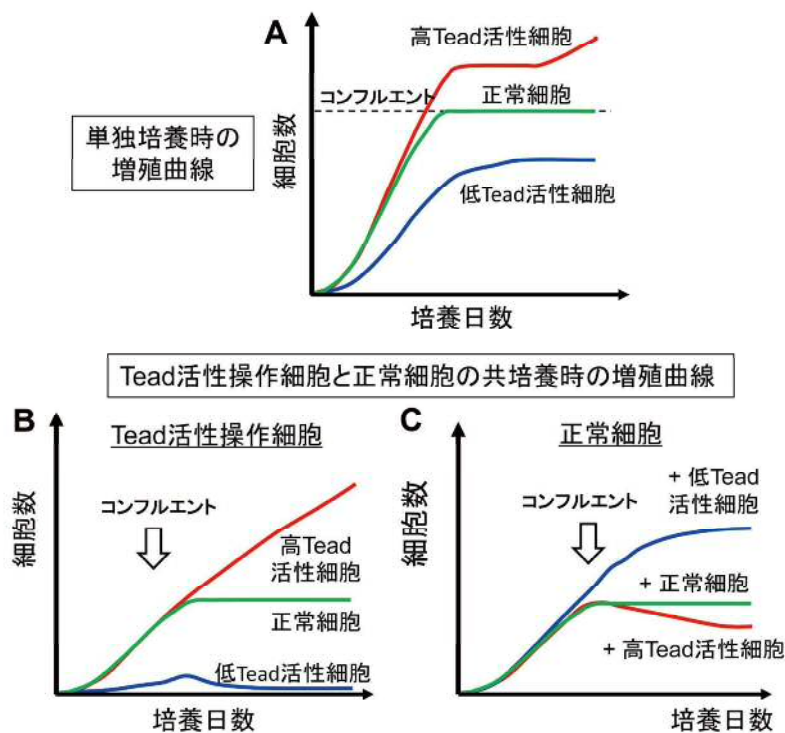


図4. Tead 活性を操作した NIH3T3 細胞と正常細胞の間に見られる細胞競合

これらの細胞を正常な NIH3T3 細胞と混ぜて共培養すると、相対的に Tead 活性の高い細胞が優先的に増殖し、相対的に Tead 活性が低い細胞は、増殖が抑制されコンフルエント以降に排除されます (図4B,C)。このことは、細胞が隣接する細胞の Tead 活性を認識し、自身の Tead 活性と比較し、増殖・生存に対する勝者・敗者を決めるような細胞間コミュニケーションを行っていることを示しています。このような細胞間コミュニケーションは、ショウジョウバエの成虫原基の発生で同定された細胞競合と呼ばれる細胞間コミュニケーションに似ています。実際、NIH3T3 細胞における競合には、アポトーシスが関与し、Tead 活性と転写因子 Myc の発現量が協調的に働いているなど、ショウジョウバエの細胞競合と多くの共通点がみられます (図5)。

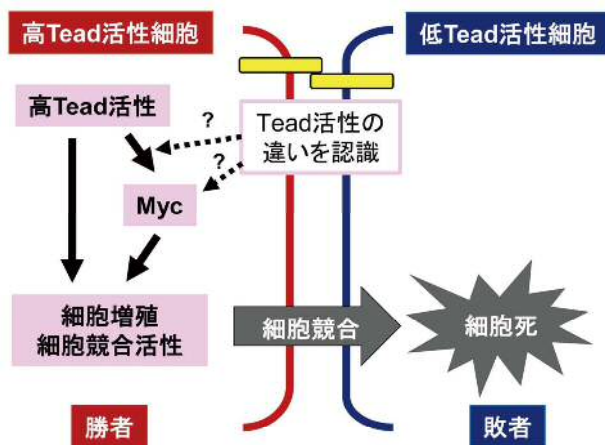


図5. Tead 活性の異なる NIH3T3 細胞間に見られる細胞競合の仕組み

これらの研究成果は、マウス胚由来の線維芽細胞株において、転写因子 Tead や Myc による細胞の状態の違いを認識する細胞間コミュニケーションが起こっていることを示していますが、このようなコミュニケーションは、この細胞に限らず、より普遍的なものであることが明らかになってきています。す

なわち、上皮細胞株やマウス初期胚でも、Tead 活性を増加させた細胞を作製すると、Tead 活性を増加させた細胞だけが存在する状況では、正常細胞と同様の細胞増殖を示し、マウス胚も正常に発生しますが、Tead 活性を増加させた細胞が正常細胞の中に存在すると、Tead 活性の高い細胞が周囲の正常細胞よりも活発に増殖します。すなわち、これらの細胞でも Tead 活性の違いを認識するしくみがあり、周囲よりも高い Tead 活性を持っている細胞が、優先的に増殖するのです。

今後の展望

細胞間のコミュニケーションによる体づくりのモデル系として、Hippo シグナル経路に注目した着床前胚の細胞分化と、細胞競合の研究を紹介しました。細胞競合は興味深い現象ですが、そのしくみも生体における役割も未だよくわかっていません。しかし、私たちは、発生中の胚のように、ダイナミックに変動し、ばらつきのあるふるまいをする細胞が、集団としてその挙動を調和させ正確に体を作り上げるためには、細胞競合で用いられている隣接細胞の状態を認識する細胞間コミュニケーションが、重要な役割を果たしていると考えています。そこで、細胞競合を手段として用いることで、そのような細胞間コミュニケーションのしくみを明らかにし、体を正確に作り上げるしくみを解明したいと考えています。

ダイナミックに変動する細胞集団による体の構築は胚発生だけに見られるものではありません。私たちの体の中では、常に古くなった細胞を排除し、幹細胞から同じ細胞を新しく作って入れ替えることで体を正しく維持しています。この細胞の入替が異常になると、がんや臓器の機能不全などの病気になります。したがって、私たちが目指している体を正確に作る仕組みを理解することは、体を正確に維持するしくみ、私たちが生涯健康でいられる仕組みを理解することにもつながると考えられます。