

アフリカツメガエル胚で解く形の謎



研究室紹介

進藤麻子*

Xenopus embryos solve the mystery of morphogenesis

Key Words : Morphogenesis, Frog embryo, Cell, Environment

はじめに

私たちの体は複雑な形をもつ臓器の組み合わせでできています。各臓器の形は、主に生まれる前の過程である「発生過程」で細胞が増え、動き、多数の細胞がレゴブロックのように組み上げられてできたものです。臓器の「形」はその機能の根幹であり、誰に言われることなく各細胞は機能に適した形を作り上げてきます。細胞は一体どのようにしてそのような形を目指して動くことができるのでしょうか。

私の研究室では、体や臓器の形の成り立ち、「形態形成」の仕組みを明らかにしようとしています。形の成り立ちを理解することは発生生物学分野の古くからの課題であり、基礎生物学としての意義のみならず、現在ではiPS細胞を用いて移植可能な臓器を再建するなど、医学的な面でも重要な分野となっています。これまで、この分野では各臓器の形成に必要な「遺伝子」の機能が着目され、特定の臓器や遺伝子の専門家がそれぞれの臓器を研究してきました。一方で私たちは、全身の観察や解析がより簡便な両生類の胚や幼生（オタマジャクシ）を使って、発生中の全身の観察や、臓器間の相互作用、体外環境の役割に注目して形態形成の制御機構の解明を目指しています。

本稿では、臓器の形が作られる際の細胞のふるまいについてわかっていることと、最近私たちが発見

した栄養環境が制御する臓器の形態形成について、両生類モデルを用いる利点とともに紹介します。

動物の体や臓器の形は細胞が動いて作る

消化管などの管腔組織は内部に空間（腔）をもち、その腔は細胞が円形に配列することで作られます（図1a）。私たちの皮膚は体の表面を覆いますが、その形は細胞がシート状に並んで作られます（図1b）。軟骨や腎臓の管など、細長い形をした臓器（組織）は細胞が方向性をもった動きによって狭い空間に並ぶことで作られます（図1c）。このように、それぞれの臓器の形はその機能に特化した形であり、細胞はその最終形を目指して増え、動き、細胞自身の形も変えていきます。

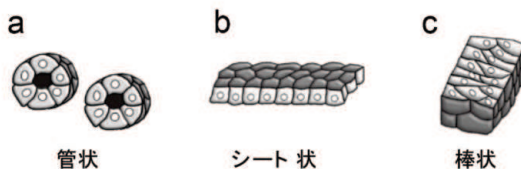


図1. 細胞の形と配列が臓器（組織）の形を作る

活発に細胞が形を変えつつ動いて臓器の形を作ることは発生過程特異的な現象です。私たち大人の体の中で発生過程と同じように常に細胞が動いて臓器の形が変わってしまうと体の中は大変なことになり生命は維持できません。細胞が動いて臓器の形を作るのは「生まれる前」の発生過程特異的な現象ですが、なぜ、発生過程だけそのようなことができるのか、それは、胚（＝発生中の体）では大人の体では機能していない遺伝子が活発に働いているからです。発生過程の現象を見ることは、私たちの体がどのようにできているかを理解するだけでなく、私たちがもともと持っている、今は眠っている遺伝子や細胞の機能を知ることにもつながります。



* Asako SHINDO

1978年1月生まれ
総合研究大学院大学 生命科学研究科
基礎生物学専攻 (2008年)
現在、大阪大学 大学院理学研究科 生物科学専攻 器官形態制御学研究室
教授 博士(理学)
専門/発生生物学
TEL : 06-6850-5808
FAX : 06-6850-5440
E-mail : shindo.asako.sci@osaka-u.ac.jp

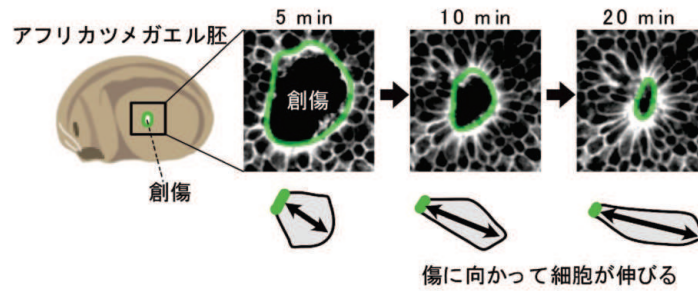


図2. 胚組織の迅速な創傷閉鎖

発生過程で細胞が見せる高い環境耐性・適応能力

発生中に細胞はどのように動くのか、この課題は形態形成分野で数十年の間、精力的に取り組まれてきました。WntやShh, FGFなどは遺伝子の名前ですが、これらを始め、形態形成に必須の遺伝子群とその機能が解明され、細胞の向きや形を揃える遺伝子群も発見され、その機能が調べられています [1, 2]。同時に、重要な遺伝子群に応答する細胞内の分子としては主に細胞骨格や細胞接着が注目され、それらが各細胞の駆動力として機能することも知られています [3, 4]。

正常な臓器の形態を作り出すメカニズム以外にも興味深いのは、発生過程特有の活発な遺伝子発現や細胞運動が、私たち大人の体ができないようなストレス耐性力の基盤にもなっている点です。例えば、発生生物学分野でモデル動物として用いられるアフリカツメガエル胚の表皮（皮膚）は、大きな傷を受けても数十分で修復することができます [5]。大人では数日かかる傷の修復がここまで短時間でできるのは、胚の細胞が柔軟に変形し、かつ迅速に移動することで傷を塞ぐことができるからです (図2)。さらに私たちは、胚の表皮は少しの衝撃では壊れないように、細胞の形を柔軟に伸縮させて表皮全体の形を維持し守る分子機構があることも発見しています [6]。表皮以外にも、私たちは最近、甲状腺が作られる過程で外から取り入れる「栄養」が、甲状腺の形や作られるタイミングを制御していることも報告しました [7]。これらはアフリカツメガエルだけの能力ではなく、哺乳類モデル動物であるマウスでも類似した仕組みがあることもわかっています。私たちはこの発生過程特有の現象から、細胞や体の耐性力を見出し、生命の謎を解こうとしています。

食べ物が体の中の形を決める？栄養摂取に依存する形態形成

上述の発生中のアフリカツメガエルの耐性能力のうち、栄養が甲状腺の形を制御する現象について詳しく述べたいと思います。私たち哺乳類は生まれるまで、胎盤を介して母体から栄養が供給され、発生を続けます。一方で両生類は、体が未完成の時期から自ら餌を食べ、体を作り続けます。つまり、両生類を実験モデルとして用いれば、餌の種類や給餌の有無によって、臓器の形成における栄養の役割をより簡便に探索できることを意味します。発生中の栄養環境が操作できる両生類モデルのおかげで、私たちは臓器形成に重要な役割を果たす甲状腺の形態形成が、体外の栄養に依存することを発見しています [7]。

甲状腺の形は、「濾胞」と呼ばれる球状・ボール状の形をした組織の集まりでできています (図3a)。このボール状の組織を作るためにも細胞は多くのことを成し得ています。まず、腔側の細胞辺を短くし、ボールの外側で細胞辺を長くすることで球状の形を作っています (図3b右下)。腔内では甲状腺ホルモンが産生されますが、ホルモンやその前駆体が腔外に漏れ出ないように、細胞接着分子が腔側でぴったりシールします (図3b右下の赤点)。この構造をいくつも作ることで甲状腺は十分な甲状腺ホルモン

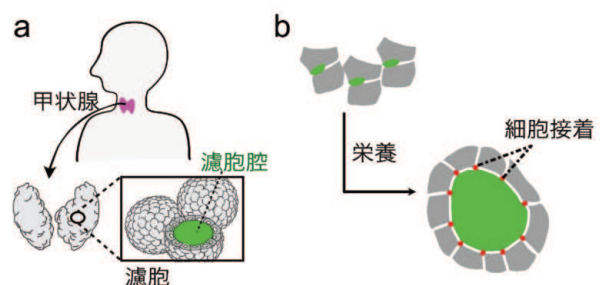


図3. 甲状腺の形態：多数の球状組織（濾胞）

を産生、分泌する内分泌器官として機能できますが、多数の細胞がどうやって多数の濾胞を形成するのか、その過程と制御機構には不明な点が多く残されています。

私たちは、アフリカツメガエルを用いたことで、甲状腺の形態形成のスタートが「食べ物」であることを見出しました。この研究を始めた頃、給餌無しでもオタマジャクシは元気に泳いでいたため、まだ胚性の栄養が体内に残っており、初期胚と同様に餌は不要と思い込んでいました。ところが、いくら待っても甲状腺の濾胞らしき構造が出来上がらず、何か足りないのではとふと気がついたことが給餌でした。ただの細胞の塊だった初期の甲状腺は、幼生(オタマジャクシ)が餌を食べ始めるとボール状の濾胞を作り出しました。外部からの栄養がないと甲状腺の形態形成は停止または停滞するため、この現象は餌が環境にある状態でのみ形態形成を進行させる生存戦略なのかもしれません。

この栄養に依存する甲状腺の形態形成には、餌を吸収する消化管ホルモンの機能が必要であることも発見しました。GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) と呼ばれる消化管ホルモンが、摂食後に十二指腸から分泌され、それが甲状腺の形態形成を促進することがわかりました。GIPは膵臓からのインスリン分泌を促進し、血糖を下げる効果をもつので、医学分野では糖尿病の治療にも利用されています。そのようなホルモンが、発生過程では甲状腺の形態形成にも参加していることは驚きの発見でした。

現在、消化管ホルモンの機能の他にも、どの栄養素が甲状腺の形態形成に必要なのか、甲状腺細胞内のどの分子が栄養摂取に应答しているのか、オタマジャクシの甲状腺の画像を細胞1つ1つの動きに着目しながら解析を進めています。このような研究は、体外から臓器の形を制御する方法を確立することとしても意義があり、臓器再建のための培養条件や、Tissue engineeringのための基礎知識にもなり得ます。今後は甲状腺だけではなく、他の臓器も栄養に应答するのか、全身の解析が比較的容易なアフリカツメガエルの幼生を用いて、探索していきたい

と思っています。

おわりに

発生過程を実験的に解明する「実験発生学」は100年以上も前のヨーロッパで始まりました。両生類は古典的な実験モデルとして当時から使用され、ノーベル賞を受賞した有名なシュペーマン・マンゴールドのオーガナイザーもまた両生類から生まれた発見です。両生類を用いる形態形成研究は古典的な分野の一つですが、発生過程の「耐性力」を見ると未知の驚くべき能力が潜んでいます。当研究室では、栄養だけでなく、胚にかかる力学的なストレスの影響や、胚がその力を巧みに「かわす」戦略にも注目しています。今後も、胚やオタマジャクシの高い耐性能力を見つけ出し、発生中の動物の「生存力」を解明していきたいと考えています。

参考文献

- [1] S. Kim, A. Shindo, T. Park, E. G. Oh, S. Ghosh, R. S. Gray, R. A. Lewis, C. A. Johnson, T. Attie-Bittach, N. Katsanis and J. B. Wallingford*, †equal contribution, *Science* 329, 5997, 1337-1340 (2010)
- [2] A. Shindo and J. B. Wallingford*, *Science* 343, 6171, 649-652 (2014)
- [3] A. Shindo*†, Y. Inoue†, M. Kinoshita, and J. B. Wallingford, †equal contribution, *Developmental Biology* 446 (2) 159-167 (2019)
- [4] A. Shindo*, *WIREs Developmental Biology*, 7 (1): e293 (2017) Review
- [5] A. Shindo*, A. Audrey, M. Takagishi, M. Takahashi, J. B. Wallingford, and M. Kinoshita*, *Journal of Cell Science* 131 (12): jcs212647 (2018)
- [6] Y. Mizoguchi, K. Nakashima, A. Sato, and A. Shindo*, *iScience* 26 (12) (2023)
- [7] M. Takagishi, B. M. Aleogho, M. Okumura, K. Ushida, Y. Yamada, Y. Seino, S. Fujimura, K. Nakashima, and A. Shindo*, *Current Biology* 32 (7): 1485-1496 (2022)