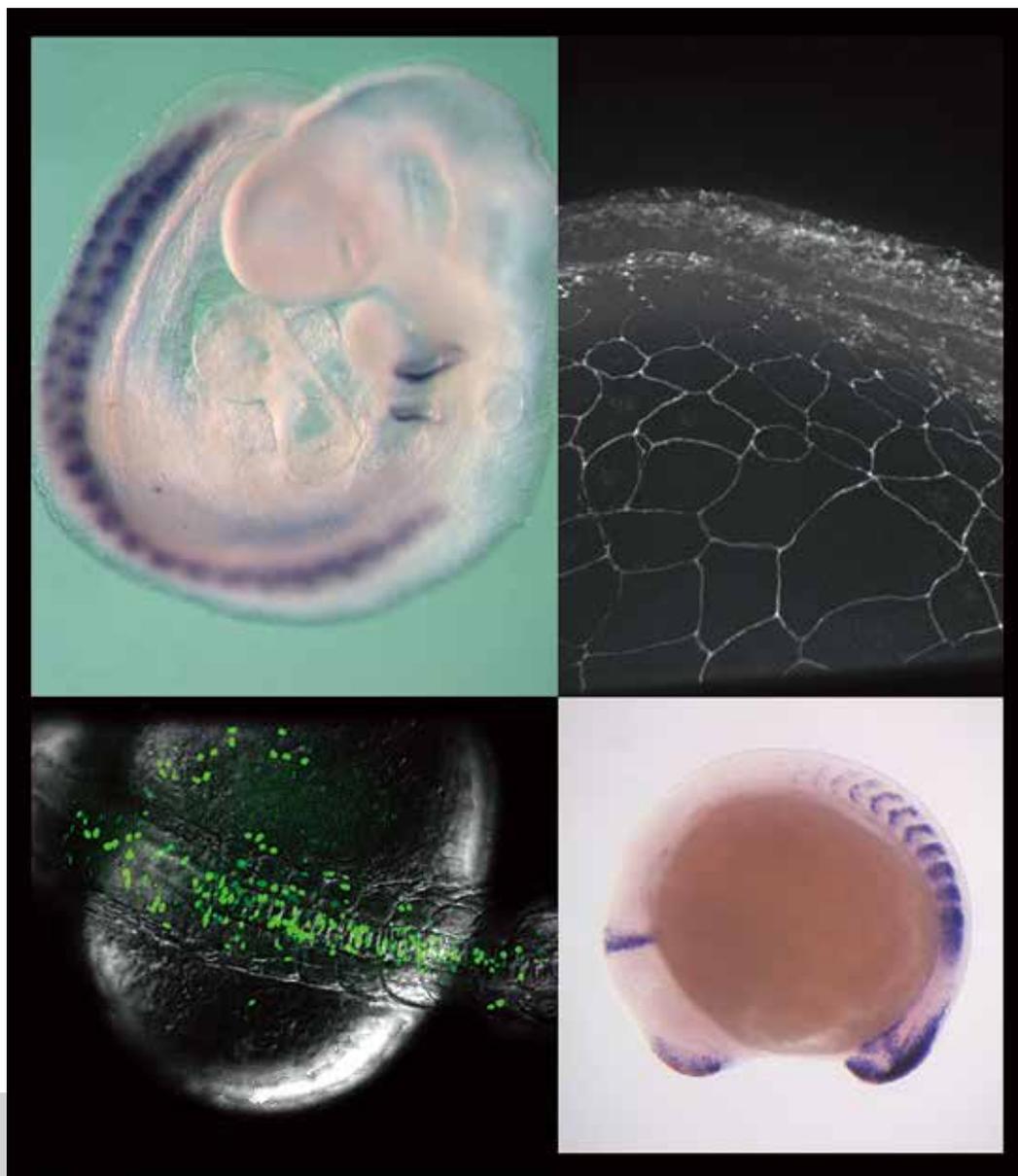


# 分節とシグナルから発生のしくみを理解する

多細胞生物の発生が魅力的である理由の一つは、たった1個の受精卵が刻々と変化することによって高度に複雑化した組織や個体が形成されるダイナミズムにある。そこでは時間的にも空間的にもよく制御されかつ柔軟性をも兼ね備えた一連の現象が秩序立って刻々と進行する。このような見事な制御はどのようにしてなされるのであろうか。私たちは体節と咽頭弓という発生の過程で一過的に作られる繰り返し構造（分節構造）に焦点を当て、厳密な時間的コントロールのもとで空間的な繰り返し構造が作られていくしくみを解析すると同時に、発生や細胞分化のコントロールする分泌シグナルの時空間的な挙動制御にも焦点を当て、動物の発生のしくみの本質を理解しようと考えている。



## Members

教授  
高田 慎治

助教  
矢部 泰二郎  
三井 優輔

技術課技術職員  
内海 秀子

博士研究員  
高田 律子

研究員  
篠塚 琢磨

総合研究大学院大学  
大学院生  
畠山 宙大  
TRAN Thi Hong Nguyen

技術支援員  
高代 加代子  
伊藤 由紀子

事務支援員  
野畑 竜子

## Wnt タンパク質の分泌・濃度勾配形成機構

動物の発生過程の様々な局面において、分泌性のシグナルタンパク質は重要な役割を演じている。このようなタンパク質は産生細胞自身および周囲の細胞に対して働きかける

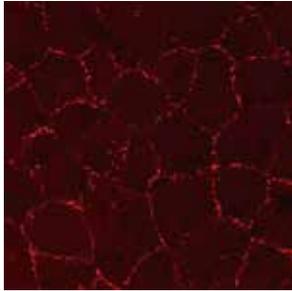


図1. Wnt タンパク質の細胞外への分泌  
アフリカツメガエル胚で発現させた Wnt-3a タンパク質 (赤いシグナル) の免疫染色像を示す。分泌された Wnt タンパク質は細胞外タンパク質と相互作用をすることにより濃度勾配を形成しながら拡散していくものと考えられている。

が、その分泌距離や濃度に応じて作用を受ける細胞の数や反応の種類が変わってくる。したがって、シグナルタンパク質が細胞外へどのように分泌され、どのようにその拡散が制御されるのかという問題は、動物の形態形成機構を理解する上で不可欠なものである。我々はその解明に向け、分泌性のシグナルタンパク質の

一つである Wnt に着目し、その分泌と細胞外での拡散制御の分子機構を研究している (図1)。

これまでの我々の研究から、細胞外に分泌された Wnt は脂肪酸により修飾されていることが明らかになった。このことは分泌された Wnt は疎水性である脂肪酸をタンパク質の表面から隠すような構造を取る必要があることを示唆している。したがって、脂肪酸を付加された Wnt がどのような高次構造を取るのか、またその構造が Wnt の拡散にどのような影響を与えるのかといった問題は Wnt の拡散制御を理解する上で重要な問題であり、その解明を目指した研究を進めている。さらに、細胞外に分泌された Wnt は細胞外基質との相互作用することが知られており、細胞外基質が Wnt の拡散の制御に与える影響についても研究を進めている。

## 脊椎動物に見られる反復構造の形成機構

動物のからだには、さまざまな繰り返し構造が認められる。例えば、脊椎は一つ一つの椎骨が連なりあってできている。このような反復性は、もとをたどれば発生初期に一過的に形成される体節の反復性由来する (図2)。

脊椎動物の各体節は、発生の進行に従い頭部側から尾部側に向けて順次作られるが、その際、体節は胚の後端に存在する未分節中胚葉から一定の時間間隔のもと、逐次くびれ切れることにより形成される。すなわち、未分節中胚葉において一定の時間間隔のもと繰り返し起きる変化が、体節という形

態の反復性を生み出しているわけである。このような「時間的周期性から形態的反復性への変換」は脊椎動物の体節形成を特徴づける大きなポイントとなっており、その変換を生み出す分子メカニズムは興味を持たれる。

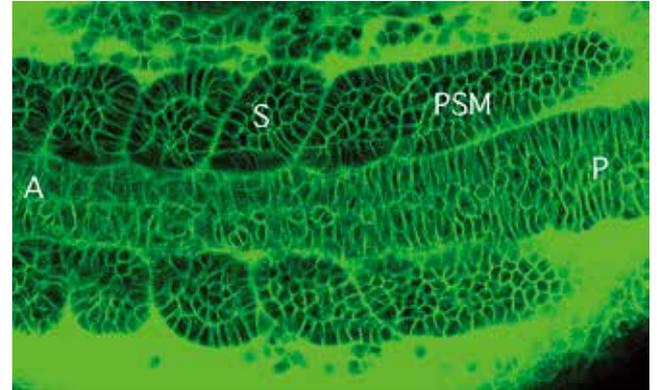


図2 ゼブラフィッシュの体節  
体節 (S) は尾部側 (図の右側) にある未分節中胚葉 (PSM) が随時くびれ切れることにより形成される。A,P は各々頭部側、尾部側を表す。

私たちは、体節形成の分子メカニズムの解明を目指し、ゼブラフィッシュという小型の熱帯魚とマウスをモデル系にして研究を進めている。すでに私たちの手によって体節形成に必要なさまざまな遺伝子が同定され、時間的周期性を形態的反復性へと変換するしくみの全容が明らかになりつつある。

## 参考文献

- Mii, Y., Yamamoto, T., Takada, R., Mizumoto, S., Matsuyama, M., Yamada, S., \*Takada, S., & \*Taira, M. (\*Co-corresponding authors) (2017) Roles of two types of heparan sulphate clusters in Wnt8 distribution and signalling in *Xenopus*. *Nature Commun.* 8, 1973.
- Yabe, T., Hoshijima, K., Yamamoto, T., & Takada, S. (2016). *Mesp* quadruple zebrafish mutant reveals different roles of *mesp* genes in somite segmentation between mouse and zebrafish. *Development* 143, 2842-2852.
- Chen, Q., Takada, R., Noda, C., Kobayashi, S., & Takada, S. (2016) Different populations of Wnt-containing vesicles are individually released from polarized epithelial cells. *Sci. Rep.* 6, 35562
- Chen, Q., Takada, R., & Takada, S. (2012). Loss of Porcupine impairs convergent extension during gastrulation and Wnt5 trafficking in zebrafish. *J. Cell Sci.* 125, 2224-2234.
- Takada, R., Satomi, Y., Kurata, T., Ueno, N., Norioka, S., Kondoh, H., Takao, T., and Takada, S. (2006). Monounsaturated fatty acid modification of Wnt proteins: Its role in Wnt secretion. *Dev. Cell* 11, 791-801.

教授  
高田 慎治



助教  
矢部 泰二郎



助教  
三井 優輔

