

形態形成研究部門

上 野 直 人

はじめに

平成 6 年 11 月、江口吾朗前任教授が熊本大学学長に就任されたことにより、後任として北海道大学より、上野直人が平成 7 年 5 月 1 日付けで着任した。北大薬学部から研究室ごとの異動となり、中村真助手、澁谷浩司助教授の順で人事異動が進み、平成 7 年秋には、餅井真助手、高木知世技官を含めた研究室の体制が整った。この 10 年の間に、澁谷助教授が東京医科歯科大学難治疾患研究所教授に、餅井真助手が姫路工業大学理学部（現兵庫県立大学）助教授として転出し、それぞれ後任に木下典行助教授、高橋弘樹助手が着任した。

この間、当研究室では、一貫して生き物の「形づくり」の制御メカニズムを、細胞増殖因子、転写調節因子など、分子の言葉で理解すべく研究を展開してきた。球形の卵が、受精後瞬く間に形態変化を遂げる様は、実にダイナミックで神秘的な現象であり、発生生物学の醍醐味ともいえる領域である。アフリカツメガエル、ショウジョウバエに加えて線虫 *C. elegans*、ホヤなど新しいモデル生物を導入するなど、従来の生化学、分子生物学によるシグナル伝達研究から遺伝学、細胞生物学などをより積極的に取り入れた新しい学問へと進化させていく必要もあった。また、この 10 年間に生物学は「ゲノム生物学」という大きな変革の時期を迎えた。遺伝子を「探す」時代が終焉を迎え、すでにある遺伝子情報を「利用する」時代へと変わっていったのである。

1. 細胞間相互作用による発生制御

1990 年代初頭には、複雑で精緻な発生制御を可能にしているのは、細胞増殖因子など液性因子による細胞同士のコミュニケーション（細胞間相互作用）であることが共通の理解として得られ、それを操る細胞内外のシグナル伝達制御に関わる因子がさまざまな生物で同定された。前任の江口教授のグループが色素上皮細胞のレンズ細胞への分化転換に FGF, EGF, TGF β が重要な役割を担っていることを示したそのころ、我々もアフリカツメガエルを用いた研究から、発生後期では骨分化を制御する骨形成タンパク質 (BMP) が、初期発生において、背腹軸形成に決定的な役割を担っていることを明らかにした。後に BMP は、1920 年代にシュペーマンによって発見され、長い間その物質的基盤が不明であった「オーガナイザー」の作用メカニズムの謎を解く鍵となった。オーガナイザー因子は BMP に対し拮抗作用をもつ複数の分泌性タンパク質であることが明らかになったのである¹⁾。以来、初期発生における諸現象に着目しながら BMP のシグナル伝達系の解析を行ってきた²⁻⁴⁾。この分野は世界中の多くの研究グループにより、精力的に研究され、遺伝子発現の一次応答までのその全貌が

明らかにされている。また、形態形成の様々な局面でシグナルの統合現象が広く観察されており、「複数のシグナルの組み合わせを読みとる仕組み」が、発生現象の根幹に存在することが分かってきた⁵⁾。一方で、BMPを含む分泌性因子「モーフォゲン」の細胞外における振る舞いは十分に理解されていると言ひ難い。BMPはノーダル、アクチビンといった他のTGF β と異なり、分泌細胞から拡散し作用する範囲が極端に狭い、いわゆる近距離因子であることがわかった⁶⁾。

2. 種における保存性と多様性

このような発生を制御するシグナル伝達系は、一般に種を超えて保存されているというのが定説であり、その保存性を利用してさまざまなモデル生物を用いた研究が統合され、その解明が加速した。この「システム」と呼ぶべき機能力セットは個体発生をとおして、繰り返し使われているということも明らかにされている。一方で、体制が大きく異なる生物種におけるそのシステムとしての役割は、大きく多様化していることも明らかにされてきた。生物はどの種からBMPをもっているのか、そしてBMPはどのように使われているのだろうか？我々の研究から、脊椎動物におけるBMPは背腹軸形成、神経分化抑制などの機能を持つ一方、線虫では「体長調節」という全く異なった機能を担っていることが判明した(図1)⁷⁾。その後、線虫BMPであるCet-1/Dbl-1の下流で機能するLon-1の同定などによって、上皮細胞の倍数性調節による体長制御の仕組みが明らかになった⁸⁾。背腹軸形成と体長調節、生物はこの二つの機能を進化の過程でどのように獲得してきたのか、今後の課題として残る。

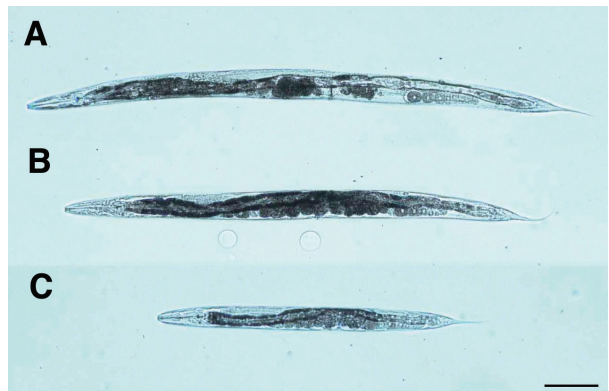


図1. 線虫 *C.elegans* の体長調節に関わる突然変異体
A, 体長の長い *lon* 変異体。B, 野生型 (N2)。C, 体長の短い *sma* 変異体 *cet-1/dbl-1*。

3. 細胞を基本単位とした形態形成

生物学、医学において形態はヒトを含めた個体の特徴を最も端的に表すひとつの指標であり、その特徴や異常は、古くから「形態学」として取り扱われてきた。近年の分子生物学の進歩により、「形態形成」の基本をなす諸現象を制御する分子機構が次々に明らかにされ、「形づくり」の分子機構も理解されたという、誤った印象を与えている。実際は、ほとんどの研究は遺伝子の役割と、形態という最終的な表現型との因果関係が明らかにされたことまでにとどまっており、その二つをつなぐ事象の詳細についてはほとんど分かっていないというのが実情である。今後、個体や臓器の形態形成を理解するためには、細胞1つ1つの形態や振る舞いから、その集団としての組織構築、機能発現を理解していく必要がある。我々が現在興味を持って研究している現象に原腸形成がある。脊椎動物に限らず、さまざまな動物に見られる原腸形成運動は将来の器官形成に向けて三胚葉を正しい位置に再配

置するダイナミックな形態形成運動であり、多様な細胞運動の協調によって起こる。これにより、胚は前後軸方向へと伸長し、球形から桿形へと姿を変え(図2)、それぞれの動物本来の形態基盤を確立する。この運動の背景には、細胞個々の形態や極性形成、細胞接着、細胞運動性の精緻な制御があるが、その制御機構の複雑さ故に、その全貌機構解明には至っていない。我々は原腸形成を制御するシグナル伝達系の制御機構⁹⁾、新規遺伝子の発見・機能解析¹⁰⁾をとおして、個体の形態形成における細胞個々の形態・機能調節の重要性に着目するに至り、細胞の振る舞いに着目した研究を開始している。

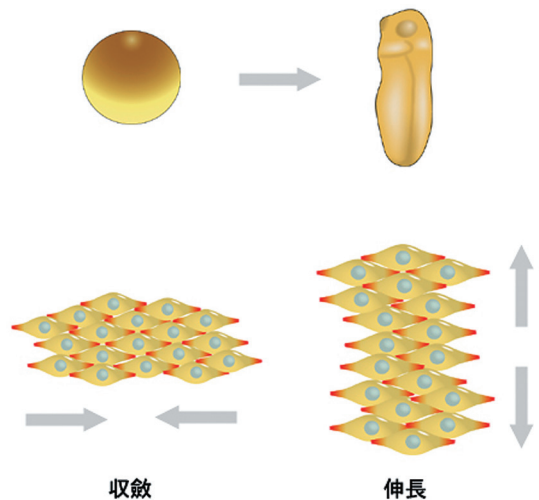


図2. 原腸形成における細胞運動「収斂と伸長」
極性化し、紡錘形となった細胞が滑り込み運動によって収斂し、前後軸方向へと伸長する運動へ転換する。これによって胚は球形から桿形へと姿を変える。

4. ゲノム科学の隆盛とこれからの発生生物学

この10年の間にヒトのみならず、多くの動物のゲノム配列が解読され、遺伝子がカタログ化されてきた。マウス、線虫、ショウジョウバエ、ホヤなどのゲノム情報を手に入れたことで、ゲノム規模のアプローチが可能になったことは、研究の進め方を一変した。我々はすでに、線虫で多細胞生物のDNAアレイによる標的遺伝子スクリーニングの経験を基盤に、それをアフリカツメガエルに応用すべく、2000年から初期胚cDNAの収集を始め、遺伝子発現パターンも含め、遺伝子情報をデータベース化し、XDB(Xenopus Database)として公開した(<http://xenopus.nibb.ac.jp/>)。このプロジェクトにより、アフリカツメガエルを用いた実験発生学も、機能ゲノム学のプラットフォームに乗ったことになる。2倍体の近縁種 *Xenopus tropicalis* のゲノム解読もまもなく完了し、さらにこの動きは加速されることと思われる。またホヤの脊索形成メカニズムの研究においても、遺伝子ネットワーク構築にゲノム情報は必須である。我々はこれらのゲノム規模の研究成果がシステムズバイオロジーに結実するのか見届けなければならない。

おわりに

「形態形成研究部門」という名称は昭和57年度に基礎生物学研究所発生生物学研究系の最後の固定部門として設立時に命名されたものであるが、いまでも新しく新鮮な響きをもっている。事実、この10年の間に形態形成という呼称は、多くの学会のシンポジウム名や研究室名に使われるようになっている。形態(かたち)は色彩と同様に、生物に限らず、さまざまなデザインとして我々の目に最初に飛び込む情報であり、直接脳に訴える力を持っている。この形がどのようにつくられ、維持されるのか、そして進化の過程で変化し続けたのか、多くの課題が山積しており、我々形態形成研究部門の挑戦は終わらない。

参考文献

1. Hyodo-Miura, J., Yamamoto, T. S., Hyodo, A. C., Iemura, S., Kusakabe, M., Nishida, E., Natsume, T., and Ueno, N. (2006) XGAP, an ArfGAP, is required for polarized localization of PAR proteins and cell polarity in *Xenopus* gastrulation. *Dev Cell* 11, 69-79.
2. Kinoshita, N., Iioka, H., Miyakoshi, A. and Ueno, N. (2003) PKC δ is essential for Dishevelled function in a non-canonical Wnt pathway that regulates *Xenopus* convergent extension movements. *Genes Dev.* 17, 1663-1676.
3. Morita, K., Flemming, A., Sugihara, Y., Mochii, M., Suzuki, Y., Yoshida, S., Wood, B., Kohara, Y., Leroi, A. M. and Ueno N. (2002) A *C. elegans* TGF- β , DBL-1, controls the expression of LON-1 that regulates polyploidization and body length. *EMBO J.* 21, 1063-1073.
4. Ohkawara, B., Iemura, S.-I., ten Dijke, P. and Ueno, N. (2002) Action range of BMP is defined by its N-terminal basic amino acid core. *Curr. Biol.* 12, 205-209.
5. Nishita, M., Hashimoto, M. K., Ogata, S., Laurent, M. N., Ueno, N., Shibuya, H. and Cho, K.W. (2000) Interaction between Wnt and TGF-beta signalling pathways during formation of Spemann's organizer. *Nature* 403, 781-785.
6. Morita, K., Chow, K. and Ueno, N. (1999) Body length and male tail ray pattern formation of *Caenorhabditis elegans* are regulated by a member of TGF- β family. *Development* 126, 1337-1347.
7. Nikaido, M., Tada, M., Takeda, H., Kuroiwa, A. and Ueno, N. (1999) In vivo analysis using variants of zebrafish BMPR-IA: range of action and involvement of BMP in ectoderm patterning. *Development* 126, 181-190.
8. Iemura, S., Yamamoto, T. S., Takagi, C., Uchiyama, H., Natsume, T., Shimasaki, S., Sugino, H. and Ueno, N. (1998) Direct binding of follistatin to a complex of bone morphogenetic protein and its receptor inhibits ventral and epidermal cell fates in early *Xenopus* embryo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 9337-9342.
9. Tomoyasu, Y., Nakamura, M. and Ueno, N. (1998) Role of Dpp signaling in prepattern formation of the dorsocentral mechanosensory organ in *Drosophila melanogaster*. *Development* 125, 4215-4224.
10. Shibuya, H., Iwata, H., Masuyama, N., Gotoh, Y., Yamaguchi, K., Irie, K., Matsumoto, K., Nishida, E., and Ueno, N. (1998) Role of TAK1 and TAB1 in BMP signaling in early *Xenopus* development. *EMBO J.* 17, 1019-1028.



HP URL: <http://www.nibb.ac.jp/morphgen/index.html>