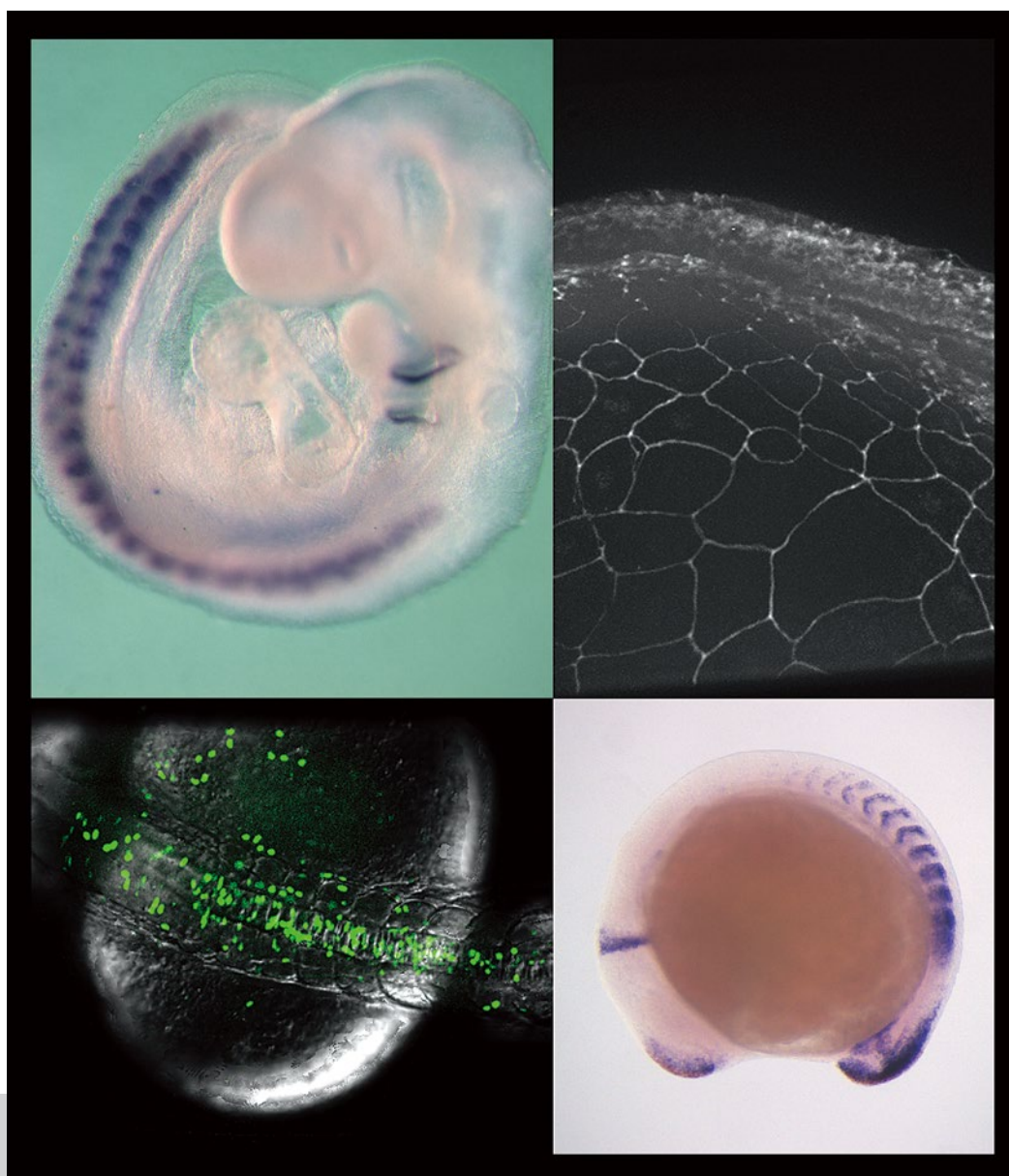


分節とシグナルから発生のかくみを理解する

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。私たちは細胞同士の情報伝達がそのような制御の根幹にあると考え、情報が時空間的に広がる仕組みを解き明かそうとしている。それと同時に、体節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仕組みについても理解しようとしている。



Staff

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

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。

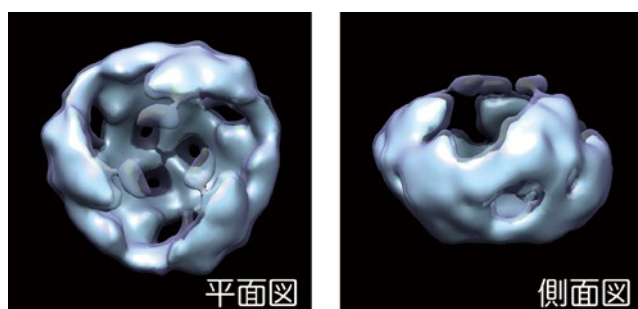


図 1. Wnt タンパク質の3量体構造

細胞外に分泌された Wnt3a タンパク質は3量体を基本構造とする集合体を形成する。この3量体は受容体や Wnt 結合タンパク質である sFRP などとの相互作用により解離し、拡散性の高いヘテロ複合体を形成する。組織内での Wnt の拡散は Wnt の集合体と形成と解離のバランスにより制御されているものと考えられる。

我々は細胞外に分泌された Wnt は不飽和脂肪酸により修飾されていることを発見するとともに、疎水性である脂肪酸をタンパク質の表面から隠すために3量体を最小単位とする集合体を形成していることを明らかにしてきた (図1)。Wnt 3量体は受容体や細胞外に存在する Wnt 結合タンパク質との相互作用により容易に解離する。さらに、解離した Wnt は、Wnt 結合タンパク質 sFRP とヘテロ複合体を形成することにより拡散性が亢進する。このような Wnt タンパク質の性質に対する理解に立脚して、細胞間の情報伝達の制御機構を解き明かして行きたいと考え、生体内における細胞間情報伝達を Wnt の動態から解析しようとしている。

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に由来する (図2)。

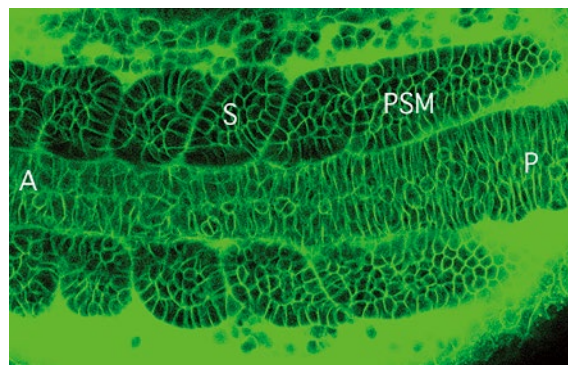


図2 ゼブラフィッシュの体節

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。

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。私たちは、ゼブラフィッシュという小型の熱帯魚を使って、時間的周期性を形態的反復性へと変換するしくみの解明を目指している。

参考文献:

1. Yabe, T., Uriu, K., Takada, S. (2023). Ripply suppresses Tbx6 to induce dynamic-to-static conversion in somite segmentation. *Nat. Commun.* 14, 2115.
2. Hatakeyama, Y., Saito, N., Mii, Y., Takada, R., Shinozuka, T., Takemoto, T., Honda, N., Takada, S. (2023) Intercellular exchange of Wnt ligands reduces cell population heterogeneity during embryogenesis. *Nat. Commun.* 14, 1924.
3. Mii, Y., Nakazato, K., Pack, C.-G., Ikeda, T., Sako, Y., Mochizuki, A., Taira, M., Takada, S. (2021). Quantitative analyses reveal extracellular dynamics of Wnt ligands in *Xenopus* embryos. *eLife* 10, e55108.
4. Shinozuka, T., Takada, R., Yoshida, S., Yonemura, S., Takada, S. (2019). Wnt produced by stretched roof-plate cells is required for the promotion of cell proliferation around the central canal of the spinal cord. *Development* 146, dev159343.
5. Takada, R., Mii, Y., Krayukhina, E., Maruyama, Y., Mio, K., Sasaki, Y., Shinkawa, T., Pack, C.-G., Sako, Y., Sato, C., Uchiyama, S., Takada, S. (2018). Assembly of protein complexes restricts diffusion of Wnt3a proteins. *Commun. Biol.* 1, 165.
6. Mii, Y., Yamamoto, T., Takada, R., Mizumoto, S., Matsuyama, M., Yamada, S., *Takada, S., and *Taira, M. (*Co-corresponding authors) (2017). Roles of two types of heparan sulphate clusters in Wnt8 distribution and signalling in *Xenopus*. *Nat. Commun.* 8, 1973.

教授
高田 慎治



助教
矢部 泰二郎



助教
三井 優輔

