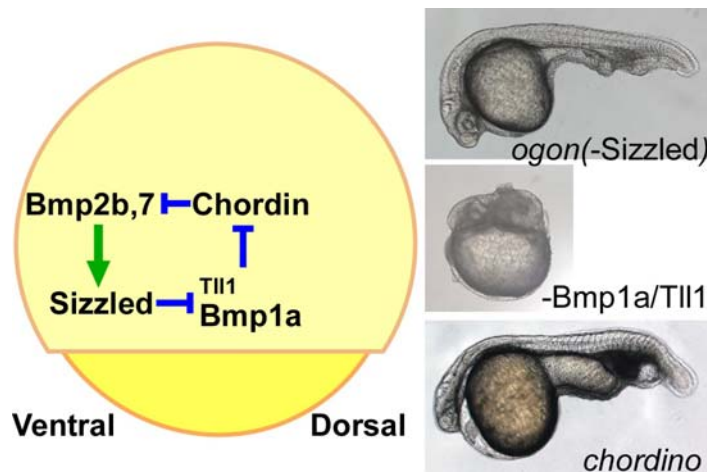


**Sizzled は Chordin の守り神 —背腹軸決定に新たな知見—**

2006年3月15日

体の形づくりを始めるにはまず、前後・背腹・左右の体軸決定が必要だ。体軸は発生の初期に多くの分子のせめぎ合いによって決められる。Bmp(Bone morphogenic protein)は、背腹軸決定において腹側化に働く重要なシグナル分子で、この Bmp が抑制されると背側に特徴的な構造が誘導される。ゼブラフィッシュでは、腹側化を示す変異体の原因遺伝子として、Bmp を抑制する2つの遺伝子が見つかった。Chordin と Sizzled(Secreted Frizzled)だ。Chordin は背側で発現し、その変異体 *chordino* は腹側領域の拡大と背側構造の欠損を示す。Sizzled は腹側で発現する Bmp に依存的して発現し、その欠損は、腹側領域が拡大した変異体 *ogon* となる。Chordin はアンタゴニストとして直接的に Bmp シグナルを阻害することが知られるが、Sizzled がどのようにして Bmp に抑制的なフィードバックを送っているのかは明らかでなかった。

理研 CDB の日比正彦チームリーダー（体軸形成研究チーム）らは今回、Sizzled が Chordin を分解から保護することで Bmp シグナルを抑制し、結果として腹側化を制限するメカニズムを明らかにした。Chordin と Bmp の相対する勾配が背腹軸を決定するメカニズムに重要な知見を加えたと言える。この成果は Nature Cell Biology 誌に3月5日付けでオンライン先行発表された。



(左) 今回明らかになった Sizzled が Bmp シグナルを抑制するメカニズム。(右) Sizzled、Bmp1a/Tolloid-like1、Chordin をそれぞれ欠損するゼブラフィッシュ胚の表現型。

Sizzled が Chordin 依存的に Bmp の抑制に働いていることは以前から知られていた。そこで同チームの村岡修研究員らは、Chordin を切断して不活性化することが知られる Tolloid ファミリーメタロプロテアーゼとの関連に注目した。まず、Sizzled の存在下および

非存在下における Chordin の状態を調べると、Sizzled を過剰発現させた場合、Chordin タンパク質が安定化し、分解産物が減少することが分かった。そこで、体軸が決まる原腸形成の時期に発現している 2 つの Tolloid ファミリーメタロプロテアーゼ、Bmp1a と Tll1(Tolloid-like1)について、Sizzled との結合能を *in vitro* にて解析した。すると、これらの分子どちらとも結合することが分かり、Sizzled が直接 Bmp1a と Tll1 のプロテアーゼ活性を阻害していることが強く示唆された。Sizzled は Bmp1a とより強い結合を示したが、これは Sizzled が、Tll1 より Bmp1a をより強く抑制するというデータとも整合性がとれる結果であった。*ogon* 変異体を用いた遺伝子関連解析も、Bmp1a と Tll1 が Sizzled の生理的標的であることを示していた。また彼らは、Sizzled の様々な変異解析により、Bmp1a の阻害に必要な領域を解析したところ、それはまさに *ogon* で変異の入っているシステインに富んだドメインだった。このドメインは、Sizzled に類似する分泌性 Frizzled 関連タンパク質においては Wnt に結合することが知られるが、メタロプロテアーゼの抑制に機能しているのが示されたのは初めてであり、Frizzled 関連蛋白質の新しい機能を提唱したことになる。

今回の結果は、腹側と背側をそれぞれ頂点とする Bmp と Chordin の勾配が適切に保たれる仕組みの一端を明らかにした。Sizzled は腹側に拡散してきた Chordin を安定化させることで Bmp の活性を抑え、腹側領域を適切な範囲に保っていたのだ。「Bmp と Chordin の勾配が背腹軸を決めるのは分かっていたが、それにしても、この勾配を実現するのになんと複雑な機構が進化したものか」と日比チームリーダーは驚きを語る。抑制の抑制が活性化を引き起こす。一つの目的を達するために組まれた複雑な正と負のフィードバックループを今後も一つひとつ紐解いていく必要があるようだ。