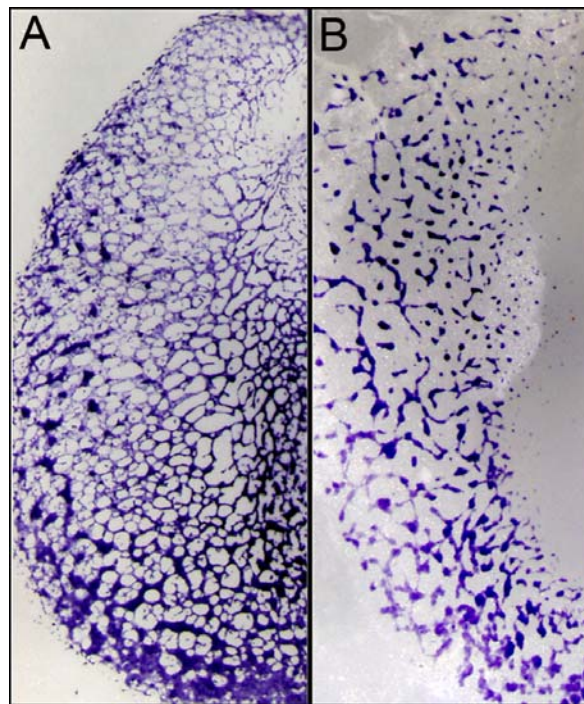


FGF が血球分化を抑制する

平成 18 年 11 月 28 日

理研 CDB の中澤文恵研究員およびテクニカルスタッフの永井宏樹氏（初期発生研究チーム、Guojun Sheng チームリーダー）らは、FGF シグナルがニワトリの一次造血に抑制的に働いていることを明らかにした。中胚葉性の前駆細胞に FGF シグナルを過剰に与えると、血球細胞への分化が阻害され、血管内皮細胞に分化することなどがわかった。この研究成果は 11 月 15 日発行の Blood 誌に発表され、同誌の表紙を飾った。



血球および血管内皮細胞のマーカー遺伝子 Lmo2 の発現パターン。FGFR の阻害剤（SU5402）で胚を処理すると血球のみで Lmo2 が発現することから（B）、コントロールでみられる血管内皮の形成（A）が阻害されていることがわかる。A はコントロール。

羊膜類の血液形成には、大きく異なる 2 つのステップがある。発生初期に起こる造血は一次造血と呼ばれ、胚体外中胚葉に散在する血島（細胞塊）が一時的な血液形成の場となる。発生が進むと胚体内に造血組織がつくられ、生涯にわたって血液を供給する二次造血が開始する。血島を構成する細胞は比較的未分化で、血球だけでなく、血管の内張りとなる内皮細胞にも分化することが知られる。血球か血管内皮か——。この運命選択には数多くのシグナル分子が関与するが、そのメカニズムの詳細は未解明のままだ。Sheng チームは今回、FGF(Fibroblast growth factor) と呼ばれるシグナル分子に注目して研究を進めてきた。

彼らはまず、化学的染色に変わる新たな血球検出法を確立した。この方法では、グロビン遺伝子の発現を in situ ハイブリダイゼーションによって検出し、胚における血球形成を感度良く可視化することができる。そこで、微小なビーズに様々なシグナル分子を結合させ、将来グロビンを発現する胚の領域に埋め込む実験を行った。その結果、FGF を結合させた場合、内皮マーカー群の発現に変化はないものの、グロビンの発現が強く抑制されることが分かった。逆に FGF シグナルの阻害剤を与えると、異所的な血球形成が起こり、血管内皮細胞の形成は阻害された。また、ニワトリがもつ 4 種類の FGF 受容体 (FGFR) について血島での発現パターンを比較すると、FGFR2 が血管内皮細胞に発現し、血球には発現していないことが分かった。

次に彼らは、エレクトロポレーション法によって恒常活性型の FGFR2 を胚体外中胚葉に発現させる実験を行った。すると、コントロールでは、血球細胞、血管内皮細胞、その他の細胞が均等に形成されるのに対し、FGFR2 を過剰発現させた場合には、グロビンを発現する血球細胞が 3 % 以下にまで減少し、内皮細胞が 80 % 以上を占めていた。また、アンチセンスモルフォリノオリゴによって内在性の FGFR2 を特異的に阻害すると、逆の効果がみられた。

これらの結果から、FGFR2 を介したシグナルが、胚体外中胚葉における血球・血管内皮間の運命選択に関与していることが示された。

続いて彼らは、FGFR2 を介したシグナル経路が他の分子とどのように関連しているのかを調べた。まず、血球と内皮の発生に関わることが知られる VEGF シグナルを阻害してみたが、グロビンや内皮マーカーの発現に大きな影響はみられなかった。一方、FGF4 を結合させたビーズを胚に埋め込むと、その部位では Gata1 の発現が低下することが分かった。Gata1 は血液の発生においてグロビンの発現を誘導すると予測されることから、彼らの結果は、FGF シグナルが Gata1 の抑制を介して血液分化を抑制している可能性を示唆している。実際に、FGF シグナルを阻害した胚では Gata1 の発現が上昇し、その発現パターンはグロビンの発現パターンに対応していた。

Sheng チームリーダーは、「そもそも血島がどのように形成され、そこから分化する内皮細胞が (同じ胚体外中胚葉に由来する) 平滑筋の分化とどのようにリンクしているのかはまだ分かっていない」と話す。「どれだけの血島細胞が未分化状態を維持しているのか、それは、私たちにとっても幹細胞研究者にとっても非常に興味深い問題です」。