

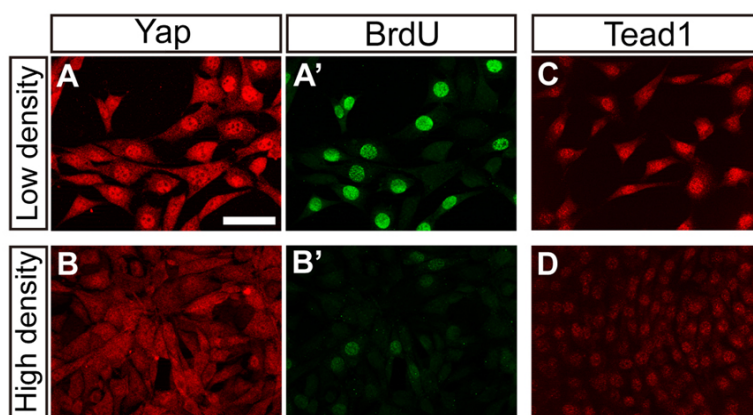
細胞間の接触が細胞増殖を制御するしくみ

平成 20 年 12 月 11 日

器官や臓器の大きさはどのように制御されているのだろうか。その答えの一つは細胞増殖のコントロールにある。細胞周期を調節する因子に変異が生じると、通常より臓器や体が大きくなる例が知られている。培養細胞では細胞増殖の接触阻止という現象が知られており、正常な細胞は高密度になって互いに接触すると増殖が抑制される。一方で、癌化した細胞は無秩序に増殖し、腫瘍形成を招く。このように、細胞間の接触による細胞増殖の制御は、発生に極めて重要な意味をもつが、その仕組みは十分には分かっていない。

理研 CDB の大田光徳研究員と佐々木洋チームリーダー（胚誘導研究チーム）はマウスをモデルにした研究で、Tead および Yap1 と呼ばれるタンパク質が細胞増殖の接触阻止を制御していることを明らかにした。Tead は Yap1 とともに転写因子として細胞増殖を促すが、ショウジョウバエで発見された癌抑制シグナル経路である Hippo シグナルの制御下にあるという。この研究成果は、11 月 21 日付けで *Development* 誌にオンライン先行発表された。

この発見は「ほとんど偶然から始まった」と大田研究員は話す。彼らは以前より、マウスの初期発生においてシグナルセンターとして機能する結節・脊索（node/notochord）を対象に研究を行ってきた。この部位はさまざまなシグナルを分泌し、周囲の細胞に影響を与えて胚の基本構造を誘導する。この結節・脊索の形成に必須な遺伝子の発現を促進する因子として Tead とその活性化因子である Yap1 に注目していた。ところが、Yap1 の発現をマウスの培養細胞 NIH3T3 で調べていたところ、興味深い現象に気付いた。培養した細胞の密度と Yap1 の細胞内局在が連動していたのだ。細胞が活発に増殖する低密度では Yap1 が核に局在し、増殖が抑制される高密度では細胞質に局在していた。この時、「Yap1 と Tead が細胞増殖の接触阻止に関係していることを初めて疑った」という。そこで Tead1 についても調べると、予測どおり、低密度の培養で核への局在が増加し、転写活性も上昇していることが明らかになった。



Yap1 は増殖が盛んな低密度の細胞では核に局在し、増殖が抑制された高密度の細胞では細胞質に局在している。Tead1 の局在も同様の傾向がみられる。

ショウジョウバエでは、Yap1 に相当する遺伝子が Hippo シグナルの制御下にあることが知られている。そこで大田研究員は、Hippo シグナルの構成因子である Mst2 および Lats2 の過剰発現を行った。すると、いずれの場合も Tead の転写活性が低下した。これらの結果は、細胞密度、すなわち細胞間接触の情報が Hippo 経路を介して細胞内に伝わり、Tead の転写活性を調節することで細胞増殖を制御していることを示唆していた。さらに彼らは、Yap1 や活性型の Tead (Tead2-VP16) を発現させて Tead の活性を上昇させると、実際に細胞の増殖が促進し、細胞死が抑制されること、さらに腫瘍が形成されることを確認した。これらの結果はいずれも、Tead が Yap1 とともに細胞増殖の接触阻止を制御していることを支持していた。

次に、Yap1 や Tead に制御されている遺伝子を明らかにするためにマイクロアレイ解析を行った。すると、高密度の培養で抑制される遺伝子セットと、Yap1 あるいは活性型の Tead2 により活性化される遺伝子セットは大きく重複していることがわかった。すなわち Yap1 と Tead2 は同じ遺伝子群を活性化して、細胞増殖を調節していることが示された。

しかし、in vivo では少し状況が異なっていた。Tead1 と Tead2、あるいは Yap1 をそれぞれホモ欠損する胚においては、培養細胞の研究で明らかにされた Tead/Yap1 の標的遺伝子のうち、一部のものしか発現低下がみられなかったのだ。これは、Tead や Yap1 が細胞の種類や状態によって、異なる遺伝子を制御していることを示唆していた。また、Tead1 と Yap1 の胚における発現を調べたところ、胎生 8.5 日から 10.5 日の胚において、Tead1 はすべての細胞で核に局在するが、心筋細胞や脊索で特に強いシグナルが見られた。Yap1 も広く発現しているが、脊索や関節に強く発現し、特に心筋細胞では Tead1 と共に核に局在していた。これらの結果は、胚の中では、細胞の種類や状態によって Hippo シグナルの強さが異なることを示唆していた。Tead1 と Yap1 の発現パターンから、心筋細胞では Hippo シグナルが非常に弱く、Tead と Yap1 が細胞増殖を促進していると考えられた。実際に、Tead1 欠損マウスでは心筋細胞の増殖が大きく低下していることが確認された。

これらの研究から、Tead は Yap1 依存的に転写因子として機能し、Hippo シグナルの制御下で細胞増殖を調節していることが明らかになった。佐々木チームリーダーは、「ショウジョウバエの研究で、Hippo シグナルが臓器の大きさを制御していることが示されていきました。今回の研究は、哺乳類においても Hippo シグナルが細胞増殖に関わることや、そこに Tead が寄与する仕組みを明らかにできたと思います」とコメントし、今後の展開について次のように話した。「私たちは、別の研究から、Tead はマウスの発生において増殖制御以外の機能も担っていることを明らかにしつつあります。今後は、細胞間接触の情報と Hippo シグナルが、哺乳類の発生でどのような働きをしているのかを明らかにしていきたいと思います」。