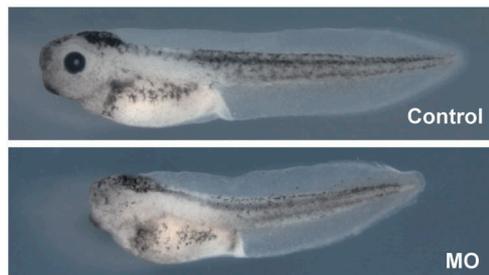


細胞外マトリックス Del1 が後方化シグナルを抑制する

平成 22 年 9 月 20 日

脊椎動物の発生過程において、初期胚の組織は各種パターン形成シグナルの濃度勾配により背腹軸と前後軸に沿った領域化が行われる。特に中枢神経系の原基である神経板は後方からの後方化シグナルによって前後軸に沿った領域化が行われ、神経板の前方に位置する前脳などは後方化シグナルを防ぐ必要がある。後方化を促進する主要な因子として Wnt/ β -catenin シグナルなどが知られているが、前方の組織はこれら後方化シグナルによる影響をどのように防いでいるのだろうか。

理研 CDB の高井啓リサーチアソシエイト（器官発生研究グループ、笹井芳樹グループディレクター）らはアフリカツメガエルをモデルにした研究で、細胞外マトリックスタンパク質として知られる Del1 が、神経板の前方で Wnt/ β -catenin シグナルを抑制し、前脳の発生を促進することを明らかにした。この成果は *Development* 誌の 10 月号に掲載される。



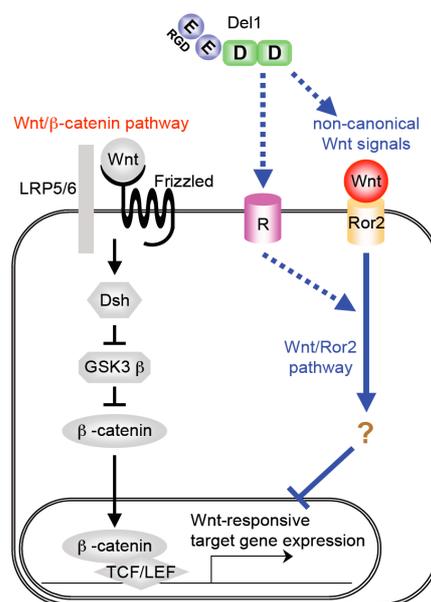
Del1 の機能は頭部組織の発生に必須である（上：正常、下：Del1 ノックダウン）。

彼らは以前の研究で、Del1 が中胚葉の背腹軸形成における腹側化因子、BMP シグナルを抑制することを示していた。この Del1 を初期胚の将来外胚葉になる領域に過剰発現させたところ、頭部と眼が拡大した胚が見つかり、それが今回の研究のきっかけになった。彼らはまず、神経外胚葉における Del1 の機能に注目し、各種中枢神経マーカーを用いた解析を行った。Del1 の過剰発現により前脳マーカーの発現領域が拡大し、一方で Del1 のノックダウンにより前脳マーカーの発現領域が減少することがわかった。このことから Del1 が前脳の発生を促進（神経板を前方化）することが示唆された。また、Del1 タンパク質の機能ドメインを部分欠損させる実験により、Del1 による前方化には Discoidin ドメインと呼ばれる領域が必須であることを突き止めた。

彼らは次に、Del1 がどのようにして神経組織を前方化させるのか、そのシグナル制御メカニズムに着目した。後方化シグナルである Wnt/ β -catenin シグナルを神経板で増強させると、前脳の発生が抑制される（後方化）。そこに Del1 を共発現させると Wnt/ β -catenin シグナルによる後方化が抑制された。つまり、Del1 は Wnt/ β -catenin シグナルと拮抗することが示され

た。一方、Del1 の代わりに別の BMP 抑制因子である Chordin を用いてもこのような現象は見られなかった。このことは、Del1 は以前に報告した BMP シグナルの抑制活性だけでなく、Wnt/ β -catenin シグナルも抑制していることが示された。また、Del1 は FGF、Nodal といった他の後方化因子には拮抗作用を示さず、Wnt/ β -catenin シグナルを特異的に抑制していると考えられた。

では、どのようにして Del1 は Wnt/ β -catenin シグナルを抑制しているのだろうか。彼らは Wnt/ β -catenin シグナルに關与する様々な因子と Del1 との關連性を解析した。その結果、Del1 は Ror2 シグナルを介して、Wnt/ β -catenin シグナルを細胞内で抑制することが示された。Del1 の機能は Ror2 経路に依存しており、Ror2 をノックダウンした条件では Del1 による前方化活性が見られなくなった。Ror2 は Wnt5a、Wnt11 と結合し、Wnt/ β -catenin 経路とは異なる細胞内経路(non-canonical Wnt 経路)を構成するが、前後軸のパターン形成への関与は知られていなかった。そこで彼らは、アニマルキャップ外植片から分化誘導した中枢神経組織を用いた実験を行い、Wnt5a や Wnt11 が Ror2 依存的に神経組織を前方化することを示した。さらに、Del1 が Wnt5a、Wnt11 と相乗的に機能し、神経組織を前方化することを見出した。これらの結果から、Del1 は中枢神経組織において Ror2 経路と相乗的に Wnt/ β -catenin シグナルを抑制し、前脳発生を促進していることが明らかになった。



Del1 が Ror2 経路依存的に Wnt/ β -カテニン経路を抑制するモデル図。

一般に、細胞外マトリックスタンパク質は細胞周囲に特異な微小環境を形成することが知られている。笹井グループディレクターは、「細胞外マトリックスタンパク質である Del1 が、Wnt による後方化に対するバリアとして機能していることは驚きでした。Del1 は領域のアイデンティティを守る『盾』と言えるかもしれません」と話す。