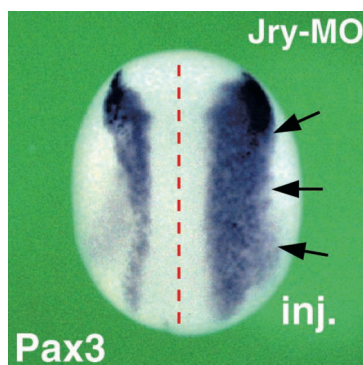


BMP シグナルを抑制する新たなメカニズムを発見

平成 22 年 12 月 4 日

大きな影響力のある存在は、一方で、その抑制も大きな意味をもつ。胚発生過程では BMP (Bone Morphogenetic Protein) と呼ばれるシグナルタンパク質が多く局面で重要な役割を果たす。発生ではその抑制もまた、積極的な機能を果たしている。その代表例が神経組織の誘導とパターン形成だ。胚の腹側で多く分泌される BMP の機能を抑制することで、背側の外胚葉から神経組織が誘導される。さらに神経組織の背側のパターン形成にも、BMP シグナルが関与する。このように正しい初期胚のパターン形成には BMP シグナルが時空間的に厳密に制御されている必要があるが、その制御メカニズムの全容は明らかでない。

理研 CDB の荒巻敏寛研究員（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、Jiraiya と呼ばれるタンパク質が BMP シグナルを抑制して適切な強度に調節し、背側神経組織の正しいパターンニングを導いていることを明らかにした。Jiraiya は BMP 受容体に選択的に作用し、細胞膜への局在を阻害しているという。この研究成果は、*Developmental Cell* の 10 月号に掲載されている。

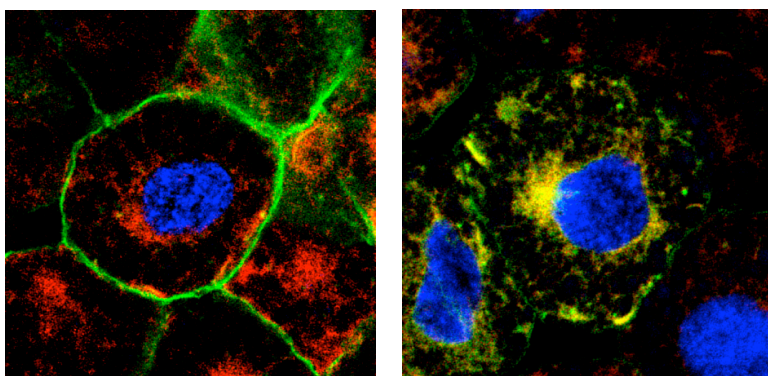


Jiraiya を抑制すると背側神経マーカー Pax3 の発現領域が拡大する。

彼らは以前の研究で、神経誘導因子 Chordin の下流で働く遺伝子として Jiraiya を同定し、その背側の発現パターンから、蛙の背にのった歌舞伎の登場人物「自来也」にちなんで命名した。Jiraiya は初期原腸胚の背側外胚葉で発現が始まり、神経胚期では神経板のみで発現し、その後、神経管の背側で発現する。今回、Jiraiya の機能を探るためにモルフォリノ・アンチセンス核酸法による機能阻害を行ったところ、背側神経マーカーの発現領域が拡大し、これと重なるように Smad1 と呼ばれる因子が活性化していることがわかった。Smad1 は背側の神経形成に重要な BMP シグナルの下流因子であることから、Jiraiya は BMP シグナルを抑制することで、背側神経の形成を適切な範囲に制限していることを示唆していた。次に、アニマルキャップ（未分化細胞塊）を用いた一連の実験により、Jiraiya が II 型 BMP 受容体（BMPRII）を抑制しているこ

とを見いだした。Jiraiya の抑制作用は、BMP シグナルに選択的に認められ、同じ TGF- β ファミリーに属するアクチビンのシグナルには作用しなかった。

では、Jiraiya はどのようにして BMPR II を抑制しているのだろうか。彼らがアニマルキャップを用いて両者の細胞内局在を調べたところ、細胞膜で機能すべき BMPR II が、Jiraiya の存在下では、Jiraiya と共に小胞体に局在することがわかった。Jiraiya は BMPR II の細胞膜への局在を阻害することで、その機能を抑制していることが示唆された。



BMPR II (緑) は Jiraiya の非存在下 (左) では細胞膜に局在するが、Jiraiya の存在下 (右) では小胞体 (赤) に局在し、細胞膜での局在が大きく減少する。青は核の DNA。

彼らは、Jiraiya が機能するためには、BMPR II の長い C 末端構造 (Tail 領域; 以下、TD) にある EVNNNG 配列が必要であることも示している。TD は、TGF- β ファミリー受容体のなかでも BMPR II だけに存在することから、Jiraiya/BMPR II 間の相互作用の選択性を担うことが示唆される。EVNNNG 配列は脊椎動物の全ての BMPR II に保存されているが、その機能はこれまで知られていなかった。

今回の研究は、細胞内のシグナル伝達だけでなく、受容体のレベルでも BMP シグナルが制御されていることを初めて示した。笹井グループディレクターは、「今後は、生体内での Jiraiya の作用機序の詳細を確かめること、特に哺乳類の Jiraiya がどんな働きをしているのか、また BMP の抑制を介して働いているのか、といった点を明らかにしていきたい」と語った。