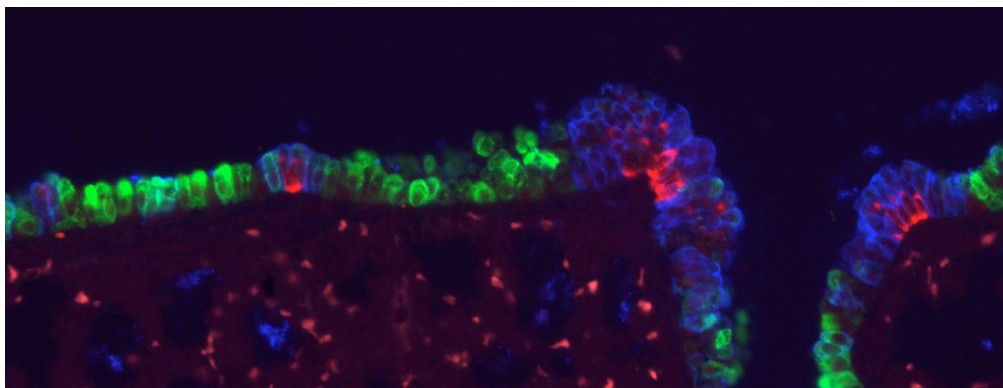


Notch シグナルが気道上皮の細胞分化と分布を決める

2012 年 12 月 13 日

体の内側にありながら常に外界と接し、空気の通り道となっている気道。気道の上皮、つまり表面は幾つかの細胞種で構成されている。なかでも、繊毛細胞、クララ細胞、神経内分泌細胞が気道全体で見られる主な構成要素だ。興味深いことに、その構成比は口側から肺深部へ向かって変化している。口に近い気管では繊毛細胞が多く、外界から侵入した異物を繊毛の旋回によって排除している。肺深部に進むに従って管は分岐して細くなり、これに伴ってクララ細胞の比率が増す。クララ細胞は粘液を分泌し、湿度の保持や細い管構造の維持に役立っている。神経内分泌細胞は他 2 種と比べて少ないが、クラスターをつくって気道全体に渡って分岐点に存在する。これら 3 種類の細胞は同じ前駆細胞に由来するが、このような分布はどのように実現しているのだろうか。

理研 CDB の森本充チームリーダー（呼吸器形成研究チーム）らは、マウスの気道形成をモデルにした研究で、Notch シグナルが気道上皮の 3 種類の細胞の分化を制御していることを明らかにした。この研究は、主に同氏の前職である Washington University in St. Louis および国立遺伝学研究所で行われ、*Development* 誌の 12 月号に発表された。



マウス胎児の気道におけるクララ細胞（緑）、神経内分泌細胞（赤）、SPNC 細胞（青）の染色像。クララ細胞は気道全体に分布し、神経内分泌細胞は分岐点に局在する。Notch 依存的に出現する SPNC 細胞が神経内分泌細胞を包んで制御している可能性が示唆された。

Notch は個体発生に重要な役割を果たす膜貫通レセプターで、そのリガンドも膜結合型であるため、隣接する細胞間における超短距離の情報伝達に機能している。森本らのこれまでの研究により、発生中の気道で Notch シグナルを抑制するとクララ細胞が減り、代わりに繊毛細胞が増えることが知られていた。また、繊毛細胞では Notch のリガンドである Jag1 が発現し、クララ細胞では Notch が活性化していることが示されていた。このことから、繊毛細胞が Jag1 を発現し、隣接する細胞の Notch を活性化することでクララ細胞を誘導するという説を提唱していた。今回、森本らは、Notch シグナルが気道上皮細胞の運命決定に果たす役割を詳細に調べるために、Notch 1～3 を様々な組み合わせで欠損する実験を行った。その結果、クララ細胞の分化に必要なのは、これまで考えられていた Notch1 ではなく、Notch2 であることがまず明らかになった。

さらに、Notch 1～3 を 3 重欠損した場合、神経内分泌細胞のクラスターの大きさと数が増加した。しかし 3 重欠損以外では神経内分泌細胞はさほど増加しなかった。これらの結果は、Notch 1～3 が神経内分泌細胞の分化を相乗的に抑制していることを示していた。さらに彼らは、Notch シグナルが活性化しているのは神経分泌細胞そのものではなく、隣接する細胞であることを突き止めた。これらの細胞を詳しく調べると、Notch は発現していたが、クララ細胞に特徴的な遺伝子発現は見られないことなどから、新たな種類の細胞であることがわかった。彼らはこの細胞を SPNC 細胞と名付けた。さらに、SPNC 細胞の維持には、神経内分泌細胞による Notch シグナルの活性化が必須であることが示された。つまり、形成中の気道上皮で神経内分泌細胞が誘導されると、自ら周囲に SPNC 細胞が維持されるように働きかけ、その SPNC 細胞からのシグナルによって自らの細胞数を制御していると考えられた。

今回の結果は、Notch シグナルの使い分けによって気道上皮の主要 3 細胞の分化と分布のバランスが制御されていることを示した。森本チームリーダーは、「繊毛細胞とクララ細胞の分化は Notch2 シグナルを介して 2 者択一的に決まるため、Notch シグナルの量的変化に対する感受性が高いと考えられます。一方、神経分泌細胞の分化には Notch 1～3 の全てが相乗的に関わっているため、より頑強なシステムと言えます。このような違いを利用して、神経分泌細胞を一定の頻度で分布させながらも、気道の位置によって繊毛細胞とクララ細胞の比率を変えているのではないかと思います」と語る。「今後、クララ細胞を誘導する Jag1 の発現や神経分泌細胞の誘導がどのようなきっかけで起るのかなどを明らかにし、細胞分布の空間制御のメカニズムを解明していきたいです。」