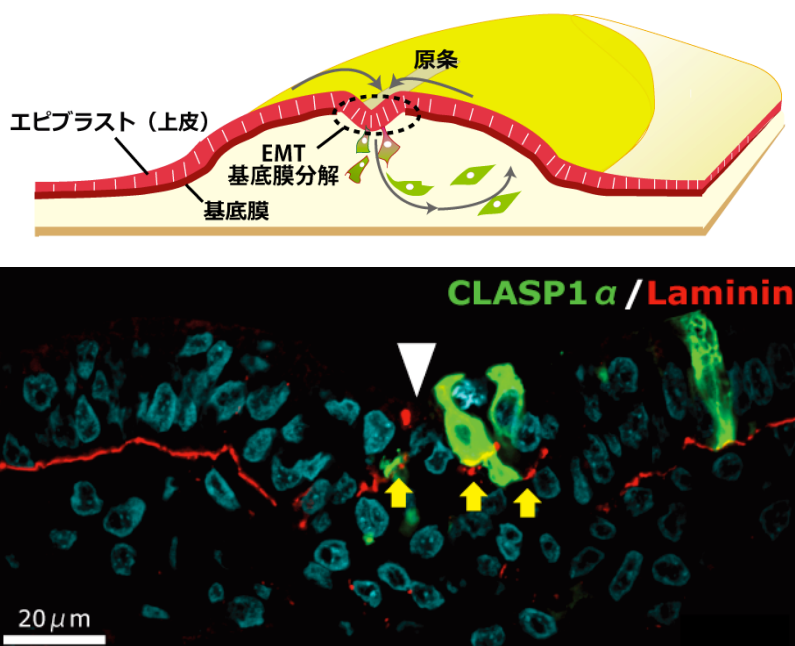


ニワトリ原腸陥入のメカニズムに新たな知見

2013 年 9 月 18 日

原腸陥入は動物の発生初期にみられる細胞運動で、体の構造の基本である内胚葉、中胚葉、外胚葉を導く。ニワトリなど鳥類の場合、からだの表面（外側）にあるエピブラスト（胚盤葉上層）の細胞が原条と呼ばれる部位まで移動し、ここで胚の内側へと落ち込み、内胚葉と中胚葉を形成する。エピブラストは上皮性の細胞から構成され、細胞同士が結合して基底膜の上に存在している。ところが、原条でエピブラストの細胞が胚の内側へ陥入する際には、細胞間接着の解離や基底膜分解が起こり、結果として運動性を獲得した間充細胞に変化する。この一連の現象は「上皮-間充細胞転換（EMT）」と呼ばれ、原腸陥入を含む発生の多くの場面に関わると考えられているが、その制御のメカニズムは良くわかっていない。

理研 CDB の仲矢由紀子研究員（初期発生研究チーム、Guojun Sheng チームリーダー）らは、微小管結合タンパク質 CLASP がエピブラストの上皮性の維持に必要であり、CLASP の発現低下は、EMT の重要なプロセスである基底膜分解を誘導することを明らかにした。この研究は *Journal of Cell Biology* 誌の 8 月号に掲載され、その表紙を飾った。



上：原腸陥入に伴う EMT の模式図。原条では基底膜が分解し、細胞が胚の内側へ移動する。下：原条で CLASP を強制発現させると（緑）、消失するはずの基底膜（赤）が異所的に安定化した（黄矢印）。

これまでの培養細胞を用いた研究では、CLASP が細胞皮質で微小管の一端を捕捉し、その密度を維持していることが示されていたが、その生理学的意義や発生過程における役割は明らかにされていなかった。一方仲矢らは、ニワトリ胚の原腸陥入時の EMT において、エピブラスト細胞の基底面に捕捉された微小管の動態が、基底膜の維持や分解と関わりがあることを示していた。そこで今回、CLASP が微小管の制御を介して原腸陥入時の EMT に関与する可能性を探った。

まず、CLASP の発現を調べると、大部分のエピブラストの基底面で発現していたが、原条ではその発現が低下することが見いだされた。そこで、原条で CLASP を強制発現させたところ、本来分解されるべき基底膜が残存することがわかった。逆に、原条以外のエピブラスト細胞で CLASP を発現抑制すると、基底膜が異所的に分解した。次に CLASP の微小管に対する役割を探ったところ、LL5 というタンパク質と共同して微小管を細胞の基底面へ捕捉することがわかった。以上の結果は、細胞の基底面で CLASP が微小管捕捉を介して基底膜の安定化に関わり、また、原条ではこの機構の消失が、基底膜の分解を惹起することを示唆していた。

では、細胞内の CLASP がどのようにして細胞外の基底膜を安定化しているのだろうか。仲矢らは、膜貫通タンパク質であるジストログリカンに着目した。ジストログリカンは、細胞外では基底膜と結合し、細胞内では他分子と複合体を形成して細胞骨格タンパク質と相互作用することが知られていた。今回仲矢らが、エピブラスト細胞でジストログリカンを過剰発現または発現抑制すると、CLASP の実験と同様に、それぞれ基底膜の過剰な安定化または異所的な分解がみられた。また、ジストログリカンの基底面への局在が CLASP に依存していることや、実際に両者が細胞の基底面で結合していることも明らかになった。さらに、原条で EMT が起きる際に、CLASP と同様にジストログリカンの発現も消失していた。これらの結果は、CLASP と基底膜をつなぐ分子がジストログリカンであることを示していた。

今回の研究結果は、CLASP が、細胞基底面での微小管捕捉とジストログリカンとの結合を介して細胞外の基底膜を安定化し、エピブラストの上皮性の維持に貢献することを示していた。原条においては、CLASP の発現低下により基底面での微小管とジストログリカンの発現が消失し、これにより基底膜分解が開始されて EMT が進行することが考えられた。Sheng チームリーダーは、「今後、CLASP を欠損するとなぜ基底膜が崩壊するのか、詳細を明らかにしたい。微小管による小胞輸送が阻害されることが一因かもしれない」と語った。発生過程で発見された EMT は、現在、がん細胞の浸潤・転移やがん幹細胞様の形質獲得にも関与することが示されており、そのメカニズムの解明はますます重要になっている。