

器官形態形成の他律的統合制御 –器官間伝達物質の探索–

Exploring inter-organ transmitters in organogenesis

熊本大学 発生医学研究所 進藤 麻子

発生過程における器官の形態形成は、発生生物学および医学における重要な研究対象の1つである。これまで、各器官の形態形成現象が独立に着目される一方で、複数の器官がどのように関連して発生し、個体として統合されながら各々の形態を獲得するのか、その仕組みについては不明な点が多い。本研究ではその空白部分にアプローチするため、ホルモン、代謝産物、その他の低分子などの「器官間伝達物質」の機能に注目した。器官間伝達物質は、発生中の体内で血流や拡散によってどの器官にもアクセスすることができるため、複数の臓器の形態形成を同時に制御し、その過程を統合する機能をもつ可能性がある。私たちは、発生生物学分野の主要なモデル動物であるアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) の幼生を用い、消化管ホルモンの一つであるインクレチンが、甲状腺の形態形成を制御することを報告した(参考文献)。この発見は、アフリカツメガエル幼生の甲状腺濾胞の形成が、餌として摂取する栄養に依存することを見出したことから始まった。摂食に依存する現象であることから、消化管での栄養吸収と消化管ホルモンの分泌が関与することを予測し、発生中の消化管がもつホルモンとしてインクレチンを同定した。興味深いことに、インクレチンの量を薬理的に操作すると、甲状腺濾胞の大きさが変化することがわかった。また、甲状腺の立体画像解析を行ったところ、インクレチンが濾胞の内腔の動態を制御する機能をもつことも見出された。さらに最近、甲状腺細胞同士の接着や、甲状腺を取り巻く細胞外マトリックスが栄養の制御を受け、甲状腺濾胞の形態形成に関与することもわかってきている(未発表)。

本研究では、甲状腺の形態形成をモデルとして、消化管ホルモンのような器官間伝達物質が器官の形態形成を制御する例を示せた。また、甲状腺濾胞の形成過程を細胞レベルの解像度をもつ3D画像で記録し、詳細に解析したことで細胞生物学的に濾胞形成を解析する意義と今後の展開も見えてきた。今後、細胞接着分子や細胞外マトリックスに対する栄養素やホルモンの役割が明らかになれば、器官形態形成の新たな制御機構の発見も期待できる。一方で、個々の器官、細胞、分子が器官間伝達物質にどのように応答するのかについては未だ不明な点が多く、今後の重要な課題となっている。また、消化管ホルモン以外にも器官間伝達物質が存在する可能性もある。今後は、器官培養法の確立や、器官形成期にある個体の全身画像化に取り組み、器官形態を制御する「分子から全身に至る仕組み」の解明を目指したい。

【参考文献】

- Takagishi M., Aleogo B.M., Okumura M., Ushida K., Yamada Y., Seino Y., Fujimura S., Nakashima K., Shindo A. Nutritional control of thyroid morphogenesis through gastrointestinal hormones. *Current Biology* 32(7): 1485–1496 (2022)
- Nilsson M. and Fagman H. Development of the thyroid gland, *Development* 144(12): 2123–2140 (2017)