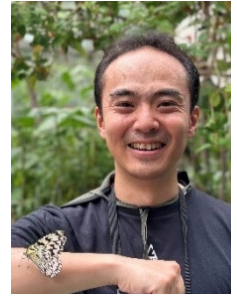


動物のからだづくりを導く拡散性分子の勾配制御

Regulatory Mechanisms Controlling Gradients of Diffusible Molecules in Animal Morphogenesis

東京学芸大学 山元 孝佳



1つの細胞である受精卵からどのようにして複雑で精緻なからだ形成されるのか——これは生命科学における根源的な問いの1つである。発生過程では、Wnt等のモルフォゲンと呼ばれる分泌性タンパク質が胚の局所から放出され、拡散しながら濃度勾配を形成し、その濃度に応じた細胞分化を誘導する。したがって、適切な濃度勾配形成は、空間的なパターンを持った組織構造を生み出す上で極めて重要である。しかし生体内において、モルフォゲンの単純拡散だけでは説明できない形態形成の例も複数あり、その分布制御機構の理解は未だに混迷を極めている。

我々はこの問題に対し、細胞外でモルフォゲンと結合する糖鎖「ヘパラン硫酸」に着目した。ヘパラン硫酸には様々な修飾パターンが存在する。そのうち、N-acetyl修飾とN-sulfo修飾は、細胞膜上に異なるクラスターを形成し、それぞれに結合する分泌性因子が異なり、また細胞内への取り込み頻度が異なることを明らかにした (Mii, Yamamoto (co-first) et al., 2017; Yamamoto et al., 2022)。生化学的な解析から、ヘパラン硫酸は1本の糖鎖に複数の修飾がパッチ状に存在すると考えられてきたが、これらの解析により、生体内においては個々の糖鎖ごとに異なる修飾が特異的になされていると示唆された。ところがヘパラン硫酸の修飾に対する特異抗体はほとんど存在しないため、胚内での修飾の分布はほとんど明らかにされていない。そこでそれぞれの修飾酵素の発現パターンを *in situ* hybridization 法により調べたところ、ツメガエルの神経胚においてモザイク状の発現していることがわかった (Yamamoto et al., 2023a, b)。従来、これらの修飾が胚内で均一に存在することを前提としてモルフォゲンの分布の制御機構について考えられてきたが、この結果から考えると胚内における修飾の不均一性が形態形成に重要である可能性が見えてきた。しかし、それぞれの修飾に対する分泌性因子の結合特異性についてもほとんど解明されておらず、その生物学的意義についての検証が進んでいない。

そこで本研究ではこれらの疑問を解決するため、アフリカツメガエル胚を用い、N-acetyl修飾に特異的に結合する拡散性因子を複数同定することにより、これに結合するためのモチーフを同定し (Yamamoto et al., 2025)、またこれに結合する意義についてもシミュレーション等により明らかにした (Yamamoto, in preparation)。さらに驚くべきことに、モルフォゲンと結合し、その活性を抑制するとされる拡散性の分泌因子が、ヘパラン硫酸等を介して細胞膜に結合するかどうかによって、その機能が逆転する例も見出しつつある。

本発表では、これらの結果をもとに、糖鎖修飾がモルフォゲン分布や拡散性分子の機能をいかに制御し、動物のからだづくりを制御しているのかについて議論したい。これらの知見は、発生生物学の基礎理解に貢献すると同時に、再生医療等の応用分野にも新たな視点を提供することが期待される。

【キーワード】発生生物学、モルフォゲン、ヘパラン硫酸、アフリカツメガエル

【参考文献】

- T Yamamoto, Y Mii, H Saiga, T Michiue, M Taira, *bioRxiv* 2025
- T Yamamoto (corresponding author), T Kaneshima, K Tsukano, T Michiue, *Dev Biol* 2023
- T Yamamoto (corresponding author), Y Kambayashi, K Tsukano, T Michiue, *DGD* 2023 (Top vied article 受賞)
- T Yamamoto (corresponding author), (他4名), T Michiue, S Hoppler, *eLife* 2022