



報道機関 各位

熊本大学

体と胎盤とを作り分ける仕組みを解明
～がん抑制シグナル因子 Amot が細胞の位置の情報を
利用して細胞の分化を調節する～

ポイント

- Amotタンパク質が細胞間の接着でヒッポシグナルを活性化
- 細胞が極性化すると細胞接着からAmotが排除されヒッポシグナルを抑制
- 細胞が位置の情報を理解する仕組みを解明。がん研究への応用も期待される。

要旨

熊本大学は、マウス初期胚でがん抑制シグナル（ヒッポシグナル）が働く仕組みを研究し、着床する以前の胚の中で、将来胎盤を作る細胞と体を作る細胞とを作り分ける仕組みを明らかにすることに成功しました。これは、熊本大学発生医学研究所分化制御分野の平手良和助教、佐々木洋教授を中心とした研究グループによる成果です。

ヒトやマウスなど哺乳類の胚は、子宮に着床する前に、将来体を作る細胞と、胎盤などの母体からの栄養を胚に届ける働きをする組織を作る細胞（この細胞は子宮への着床にも必要）との、2種類の細胞を作ります。体を作る細胞は胚の着床前の内側に作られ、胎盤を作る細胞は外側に作られます。このように、胚の中で、これら2つの細胞種が細胞の位置によって作り分けられる仕組みはわかっていませんでした。佐々木教授らの研究グループは、これまでに、体を作る細胞と胎盤を作る細胞との、どちらの細胞を作るかは、ヒッポシグナルという、がん抑制シグナルが働くかどうかによって決まることを見出していましたが、どのようにして、胚の中の細胞の位置がヒッポシグナルが働くかどうかを決めるのか、その仕組みはわかっていませんでした。

今回、研究グループは、まず、マウスの着床前胚の中でヒッポシグナルが働く仕組みを研究し、Amotというタンパク質が、細胞接着装置に結合していると、ヒッポシグナルが働く事を見出しました。さらに、内側の細胞ではAmotが細胞接着装置に結合しているために、ヒッポシグナルが働くのに対して、外側の細胞では、細胞が極性化しているために、Amotが細胞接着装置から切り離されることで、ヒッポシグナルを働かなくしていることを突き止めまし

た。すなわち、着床前の胚の中で、細胞は、位置によって異なる細胞同士の接着と細胞の極性化の情報を利用して、ヒッポシグナルが働くかどうかを決め、胎盤を作る細胞と胚を作る細胞とを作り分けていることが明らかになりました。

本成果は、体づくりに、細胞の位置という情報を利用する仕組みを解明しました。また、細胞同士の接着、細胞の極性化は、体の中のほとんどの臓器の細胞で見られる基本的な現象であること、また、ヒッポシグナルは、がん抑制シグナルであることから、本研究成果は、さまざまな臓器の発生研究や、がん研究にも、大きな手がかりを与えるものです。

本研究成果は、科学研究費補助金・新学術領域研究「細胞間接触による初期胚コミュニティの動態制御」、基盤研究（A）「Hippoシグナル経路による細胞間コミュニケーションの分子基盤」の支援で得られたものです。なお、本成果は米国の科学雑誌「Current Biology」7月8日号に掲載されるに先立ち、オンライン版（6月20日付け：日本時間6月21日）に掲載されます。

背景

ヒトやマウスなど哺乳類の胚は、子宮に着床する前に胚盤胞^(注1)と呼ばれる空胞状の形を作ります。胚盤胞は、将来体を作る細胞（内部細胞塊）と、胎盤などの母体からの栄養を胚に届ける働きをする組織を作る細胞（栄養外胚葉）との、2種類の細胞から作られており、胎盤を作る細胞（栄養外胚葉）が子宮への着床を行います（図1）。胎盤を作る細胞は着床前の胚盤胞の外側に作られ、体を作る細胞は胚盤胞の内側に作られます。これら2つの細胞は、胚の外側に位置する細胞が胎盤を作る細胞を作り、胚の内側に位置する細胞が体を作る細胞を作ると考えられてきましたが、どのようにして、細胞の位置の情報を使って、2つの細胞種を作り分けるのかは、わかっていませんでした。佐々木教授らの研究グループは、2009年に、着床前の胚の中の細胞で、がん抑制シグナル経路^(注2)として知られている、ヒッポシグナル^(注3)が働くと、体を作る細胞を作り、ヒッポシグナルが働かないと胎盤を作る細胞を作るということを見出していました（図2）（参考文献）。しかし、なぜ、胚の内

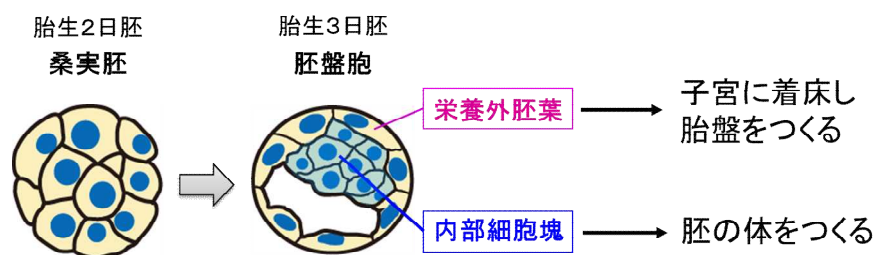


図1 着床前のマウス胚の発生

胎生3日までは、胚は、着床せずに発生し、胚盤胞と呼ばれる、液体で満たされた空胞を持った形になる。胚盤胞は2種類の細胞からできており、胚の外側には、子宮の着床に必要で、将来胎盤などを作る栄養外胚葉が存在し、内側には、胚の体を作る内部細胞塊が存在する。

側の細胞でヒッポシグナルが働き、外側の細胞では働かないのか、その仕組みはわかっていませんでした。

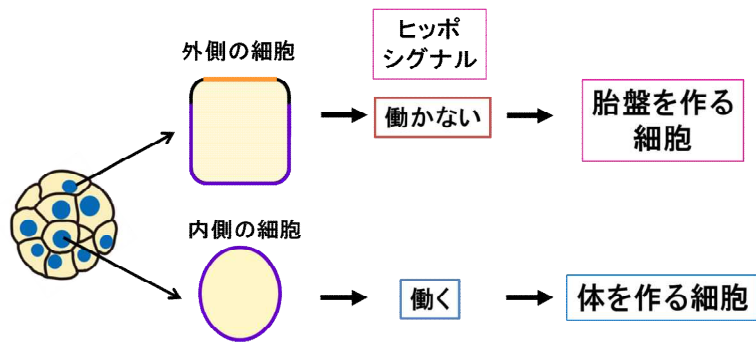


図2 これまでに明らかになっていたこと
着床前胚の中で、がん抑制シグナルのヒッポシグナルが働いた細胞が、体を作る細胞になる。胚の内側にある細胞では、ヒッポシグナルが働くため、体を作る細胞になる。一方、外側の細胞ではヒッポシグナルが働かないため、胎盤を作る細胞になる。

研究手法と成果

(1) 細胞の極性化と細胞間の接着がヒッポシグナルを調節する
研究グループは、まず、胚の外側と内側の細胞で、細胞の極性化の状態が異なることに注目しました。外側の細胞は、上皮細胞^(注4)のように極性化^(注4)していますが、内側の細胞は、極性化していません。細胞の極性化には Par-aPKC システム^(注5)が重要な働きをしていることから、着床前胚で、Par-aPKC システムの遺伝子を働かなくすると、外側の細胞の極性化が無くなり、外側の細胞でもヒッポシグナルが働いたことから、外側の細胞は、極性化していることでヒッポシグナルが働かないようにしていることがわかりました。また、胚を1つひとつの細胞にバラバラにすると、ヒッポシグナルが働かなくなってしまうことから、ヒッポシグナルが働くためには、細胞同士の接着が必要であることがわかりました。すなわち、細胞接着と細胞の極性化の情報を組み合わせて用いることにより、細胞の位置による、ヒッポシグナルの違いを作り出していると考えられました。(図3)

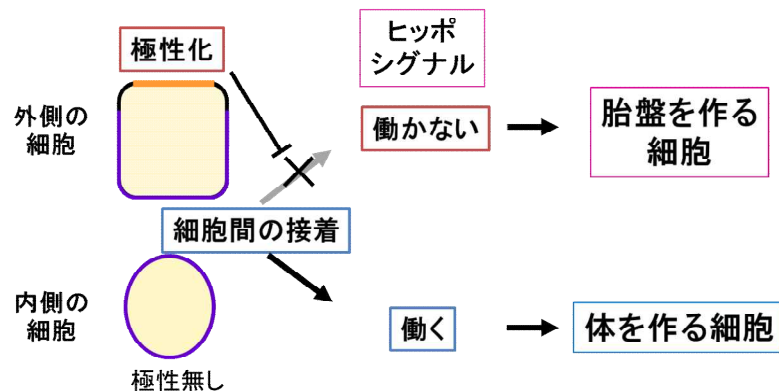


図3 細胞の極性化と細胞接着がヒッポシグナルを調節する
内側の細胞では、細胞間の接着がヒッポシグナルを働かせる。しかし、外側の細胞では、細胞が極性化していることで、接着してもヒッポシグナルが働かないようにしている。

(2) ヒッポシグナルの活性化には Amot が細胞接着因子にあることが必要次に、研究グループは、細胞接着装置に存在するヒッポシグナル経路の1つのタンパク質である Amot に注目し、胚の中での Amot の存在場所を調べました。ヒッポシグナルが働いている内側の細胞では、Amot は細胞接着装置にあるのに対し、シグナルが働いていない外側の細胞では細胞接着装置にはありませんでした。さらに、Amot 欠損胚では、ヒッポシグナルが全く働かず、全ての細胞が胎盤を作る細胞になりました。このことから、Amot が細胞接着因子に存在することが、ヒッポシグナルの活性化に必要であることが示唆されました。(図4)

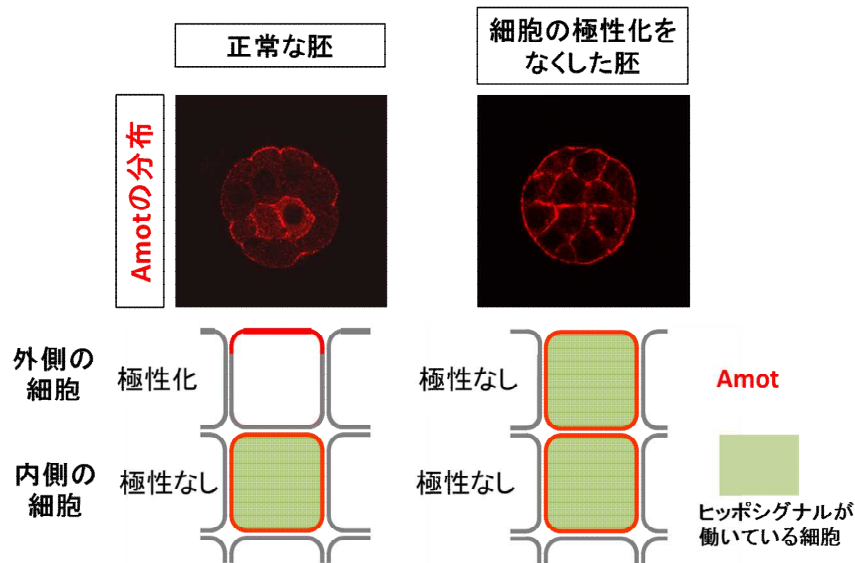


図4 Amotが細胞接着装置にあるとヒッポシグナルが働く

(左)内側の細胞ではAmotが細胞接着装置にあることで、ヒッポシグナルが働きます。外側の細胞では、Amotが細胞接着装置から外れているため、ヒッポシグナルが働きません。

(右)細胞の極性がAmotの分布を調節しています。細胞の極性をなくすと、外側の細胞でも、Amotが細胞接着装置に存在し、ヒッポシグナルが働くようになります。

(3) 細胞の極性は Amot を細胞接着装置から切り離す

Amot の内外の細胞での存在様式の違いと細胞の極性化との関係を調べるため、細胞の極性を無くした胚で、Amot の存在様式を調べました。すると、Amot は細胞接着装置にあるようになりヒッポシグナルが働いたことから、外側の細胞では、細胞が極性化していることで、Amot を細胞接着装置から切り離し、ヒッポシグナルが働かないようにしていることが示唆された。(図4、図5)

(4) Amot は細胞接着装置と結合するとリン酸化され、ヒッポシグナルを働かせる

Amot がヒッポシグナルを働かせる仕組みを明らかにするため、培養細胞を用いた免疫沈降法により、Amot と、細胞接着因子、ヒッポシグナル経路の構成因子との結合を調べた。その結果、Amot は細胞接着因子 E-カドヘリンを含む複合体と、ヒッポシグナル因子 Merlin を介して結合することがわかった。また、Amot は細胞接着装置に存在することにより、ヒッポシグナル因子のリン酸化酵素 Lats によってリン酸化を受け、Lats と強く結合することで、ヒッ

ポシグナルを働かせていることが示唆された。内側の細胞では、このしくみにより、ヒッポシグナルが働くが、外側の細胞では、細胞が極性化しているために Amot が細胞接着装置に結合しておらず、ヒッポシグナルが働かないことが示唆された(図 6)

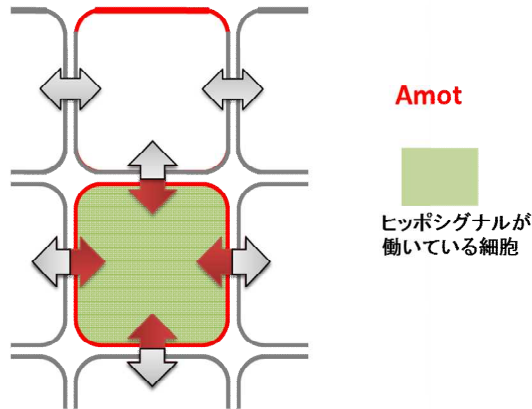


図5 Amotが細胞接着装置にあるとヒッポシグナルが働く

内側の細胞ではAmotが細胞接着装置にあることで、細胞間の接着によりヒッポシグナルが働きます。外側の細胞では、Amotが細胞接着装置から外れているため、細胞は接着していますが、ヒッポシグナルは働きません。

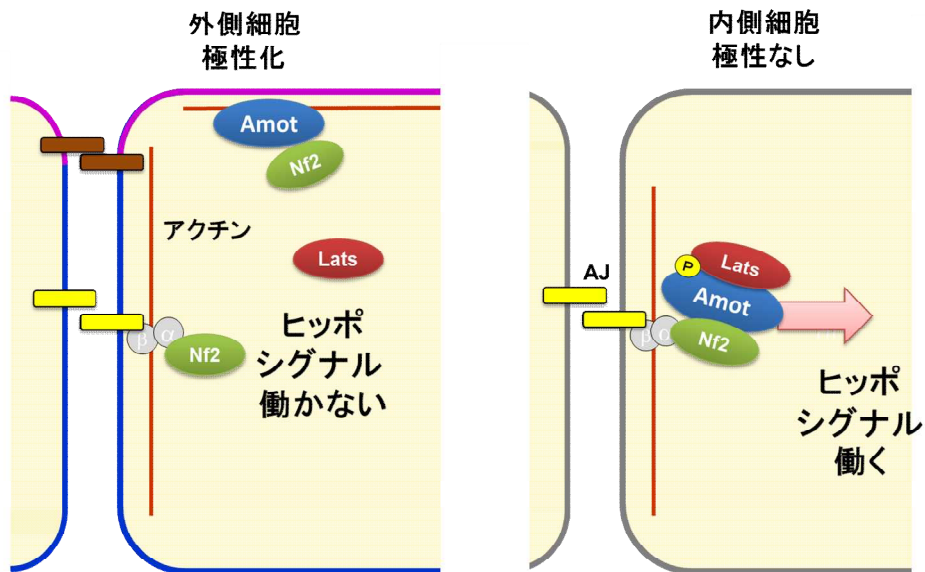


図6 Amotが細胞接着装置でヒッポシグナルを働かせる仕組み

内側の細胞ではAmotがNf2と共に細胞接着装置(AJ)に結合する。LatsがAmotをリン酸化し、Amotに結合してヒッポシグナルを働かせる。外側の細胞では、極性化していることで、Amotが細胞接着装置から外れているため、ヒッポシグナルは働きません。

今後の期待

今回、着床前胚の細胞が、位置の情報を利用して細胞を作り分けるために、細胞同士の接着と細胞の極性化の情報を利用して、がん抑制シグナルであるヒッポシグナルを調節していることが明らかになりました。細胞同士の接着、細胞の極性化は、体の中のほとんどの臓器の細胞で見られる基本的な現象ですので、今回の知見は、さまざまな臓器がつくられるしくみの解明に応用で

きることが期待できます。また、がん抑制シグナルであるヒッポシグナルの異常は、発がんの重要な原因の一つです。今回の研究により、細胞間の接着がヒッポシグナルを働かせる仕組みが解明されたことは、がん研究への進展にもつながることが期待されます。

用語説明

注 1 : 胚盤胞

哺乳類の着床前の胚で、液に満たされた空胞を持つ胚(図 1 を参照)。外側には、着床に必要で将来、胎盤を作る栄養外胚葉という細胞が存在し、内側には、胚の体を作る内部細胞塊という細胞が存在する。胚盤胞を培養して内部細胞塊の細胞を増やすことで作られるのが、胚性幹細胞 (ES 細胞) である。ES 細胞は、内部細胞塊の性質を維持しており、体のどの細胞でも作ることができるため、再生医療への応用が期待されている。

注 2 : がん抑制シグナル経路

細胞の増殖にブレーキをかけて、がんの形成を抑制しているシグナル経路。このシグナル経路に存在する遺伝子が突然変異などにより欠損すると、細胞増殖のブレーキに異常をきたし、発がんへのステップを進ませるものと考えられている。

注 3 : ヒッポシグナル

最初に、ショウジョウバエで発見されたがん抑制シグナル経路。ヒッポという名前の由来は、そのシグナル経路の主要な構成因子に、欠損すると細胞増殖が止まらなくなり、組織の外観が皺だらけになる遺伝子があり、皺だらけの様子が、カバ (Hippopotamus, Hippo) の皮膚に似ていることから、その遺伝子が Hippo と名付けられたことによる。マウスや人にも同様のシグナル経路が存在し、ヒッポシグナルの異常が、発がんの重要な要因の一つであることがわかっている。

注 4 : 上皮細胞、極性

生物の表面や消化管の表面を覆っている細胞。細胞膜面に、外部の環境にさらされている表層面、細胞同士が密着している側面、支持組織に接する基底面の区別がある。上皮細胞のように場所による違いを持つ状態にあることを、極性化している、あるいは、極性があるという。

注 5 : Par-aPKC システム

細胞極性の形成を制御するシステムの一つ。細胞の表層面には、atypical Protein kinase C (aPKC)-Par6-Par3 の複合体が、側面と基底面には Par1 が存在する。両者のはたらきが拮抗することで、細胞極性を形成する。

参考文献

Nishioka N, Inoue K-I, Adachi K, Kiyonari H, Ota M, Ralston A, Yabuta N, Hirahara S, Stephenson RO, Ogonuki N, Makita R, Kurihara H, Morin-Kensicki EM, Nojima H, Rossant J, Nakao K, Niwa H, *Sasaki H. The Hippo signaling pathway components Lats and Yap pattern Tead4 activity to distinguish mouse trophectoderm from inner cell mass. Dev. Cell (2009) 16, 398-410.

(この研究の日本語解説、理化学研究所、発生・再生科学総合研究センターホームページ内)

http://www.cdb.riken.jp/jp/04_news/articles/09/090330_Insouts.html

原論文情報

Yoshikazu Hirate, Shino Hirahara, Ken-ichi Inoue, Atsushi Suzuki, Vernadeth B. Alarcon, Kazunori Akimoto, Takaaki Hirai, Takeshi Hara, Makoto Adachi, Kazuhiro Chida, Shigeo Ohno, Yusuke Marikawa, Kazuki Nakao, Akihiko Shimono, Hiroshi Sasaki

“Polarity-Dependent Distribution of Angiomotin Localizes Hippo Signaling in Preimplantation Embryos”

Current Biology (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2013.05.014>

【お問い合わせ先】

熊本大学発生医学研究所 分化制御分野

教授 佐々木 洋 (ささき ひろし)

電話 : 096-373-6606

e-mail : sasaki@kumamoto-u.ac.jp