

モルフォゲンシグナル分子の濃度調節による病的組織の修復

安達（山田）卓

神戸大学大学院 自然科学研究科

地球惑星システム科学専攻 自然環境基礎大講座

研究のねらい

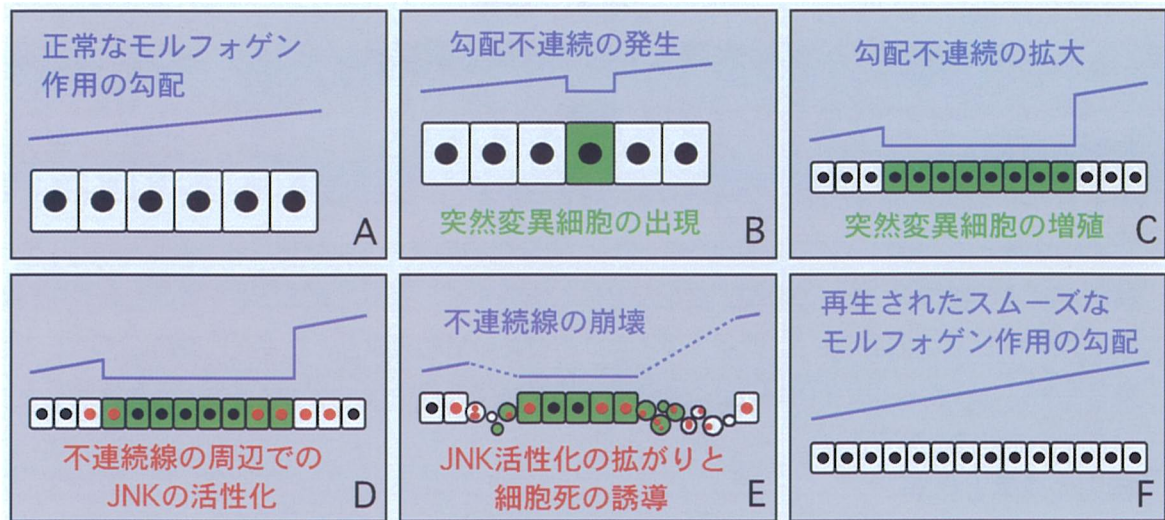
がんの自然治癒における一つの生体戦略として、アポトーシスの誘導を挙げることができる。がん遺伝子やがん抑制遺伝子に傷害をもった細胞は、がん化する前にアポトーシスを起こして取り除かれる、という仕組みである。この現象に代表されるように、生体は異常組織を未然に取り除く積極的な性質をもっていることが知られるが、いかなる種類の異常細胞も、同様な方法で取り除くことができるのかどうか？・・・という問題に答えるための知識は、数年前までほとんど得られていなかったと言って良い。しかしこの問題の重要さは、発生生物学上の1テーマとしての意義に限定されず、体細胞突然変異に起因する様々な疾患の予防・治療への発展という観点からも注目されるべきである。

未分化な細胞塊が特殊化した形態をもつ組織へと発展するための初期段階には、モルフォゲンと呼ばれる細胞外物質からの刺激を受けることが必要である。モルフォゲンは未分化な組織のごく限られた部域で産生されて、それが組織全体へと拡散することによって作られる濃度勾配が、各細胞の分化方向を運命付ける位置情報をもたらすと考えられている。もしもモルフォゲンの濃度勾配が崩れると、あるいはモルフォゲンが惹き起こすシグナル伝達強度が強まったり弱まったりして正常値から外れると、組織は異常形態を形成してしまうが、一方で組織には異常発生を認識し、アポトーシスによってそれを破壊しながら正常形態へと修復してゆく機構が備わっている。この状況のモデルとして、本研究課題では、ショウジョウバエの翅におけるモルフォゲン Dpp (Decapentaplegic) を扱い、異常形態の修復過程が包含する細胞応答と分子機構の探求を試みた。

研究の成果と考察

例えば、野生型の組織の中に Dpp シグナル伝達因子突然変異体のクローンを作成すると、突然変異体クローンと周辺の野生型細胞との境界線を中心として、その両側（クローン内外）で細胞死誘導性のタンパク質リン酸化酵素 JNK の活性化が見られる。つまり、本来緩やかなスロープを作るべきモルフォゲン活性勾配の中に大きな段差が生じると、段差の両側の細胞が段差の存在を認識して、その細胞から順次遠方の細胞へと JNK を活性化して細胞死を導き始め、最終的に突然変異体クローンを完全に除去して、緩やかなモルフォゲン活性勾配を再び出現させる（図参照）。この現象は、体細胞突然変異などによって生じた異常細胞を除去し、正常形態形成を保証するために獲得されたメカニズムと考えら

れ、Morphogenetic apoptosis と名付けられた。



Morphogenetic apoptosis における JNK の活性化と細胞死

この現象、Morphogenetic Apoptosis は、異常レベルのモルフォゲン刺激を受容したために、誤った発生運命を進行させてゆく悪性のクローンを組織内で検出し、除去するために獲得されたメカニズムであり、体細胞突然変異に起因する異常形態の自然治癒には必須の細胞応答で、正常発生を保証していると考えられる。しかし、Morphogenetic Apoptosis の存在意義は、単にモルフォゲン活性勾配のスロープの修復にとどまらず、生体内に発生する様々な異常細胞集団（例えば、環境汚染物質に曝露された細胞や発癌初期における変異細胞クローンなど）の検出と排除に使われている可能性がある。それら、Morphogenetic Apoptosis が活用される生体内現象や疾患を広く探索するほか、如何なる分子が正常細胞とのコミュニケーションに用いられ、細胞死シグナルの発生と伝播に関与するのかなどの問題について取り組み、研究を進展させてゆく計画である。

主な論文

- 1) Adachi-Yamada, T.; *puckered*-GAL4 driving in JNK active cells. *Genesis*, 34, 19-22 (2002).
- 2) Adachi-Yamada, T. and O'Connor M. B.; Morphogenetic apoptosis: a mechanism for correcting discontinuities in morphogen gradients. *Dev. Biol.*, 251, 74-90 (2002).