

# 「胚成長と連動する管組織形成メカニズムの解明」

-臓器不全治療や再生医療に期待-

## 概要

体の多くの臓器には、チューブ状の組織（管上皮）がぎっしり詰まっており、これらの管上皮は生理機能の中心的な役割を担っています（たとえば肺の気管や腎臓の管など）。管上皮は、その中身が漏れないように頑強な構造（上皮）をもつ一方で、胚発生の過程では盛んに成長する（特に伸びる）必要があります。この度私達は、管上皮の研究に最適なニワトリ胚の“腎管”を材料にして、管上皮の伸長機構を明らかにしました。腎管は腎臓形成の初期過程に出現する管でまっすぐ伸びるため、解析モデルとして優れています（図1）。研究の結果、腎管の先端にある細胞（先端細胞）が、FGF8 とよばれる分泌因子（タンパク質）に反応しその結果として管が伸びること、またその一方で、FGF8 が作用しない後方の細胞は積極的に上皮化を起こす（つまり安定な管構造を作る）ことがわかりました。つまり FGF8 の濃度勾配に従って、管の「伸長」と「上皮化」が厳密に調節される機構が明らかになりました。さらに重要なことは、FGF8 の勾配そのものが胚の成長に伴って後方にシフトするために、胚全体と腎管の成長速度が一致するという全く新しい発見です。体の成長（マクロ的）と組織内部の細胞（ミクロ的）とがうまく連動するしくみが、世界で初めて遺伝子レベルで解明されました。

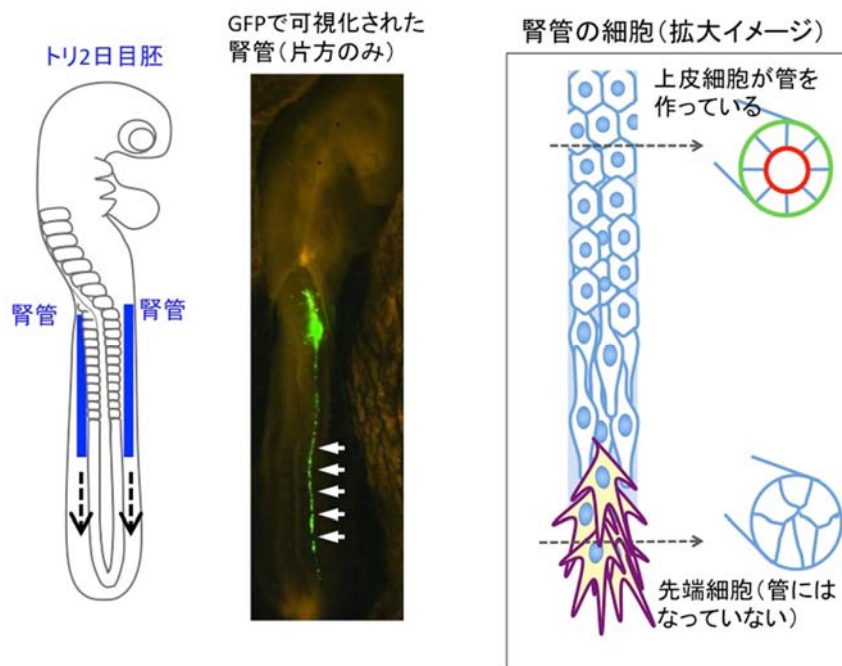


図1. トリ2日目胚にみられる腎管。左右一対の管が、胚尾部に向かってまっすぐに伸びる。GFP遺伝子を用いて細胞を可視化したところ（この場合は片方のみ）、先端細胞と後方細胞が大きく異なることがわかった。先端細胞はアクティブに移動している一方で、後方細胞は上皮化をおこして管構造を作っている。

## 1. 背景

私達のほぼすべての臓器は、さまざまな管上皮で埋め尽くされています。そしてこれらの管上皮が臓器の生理機能を発揮する上で最も重要な役割を担います。たとえば肺の肺胞は空気を運んで呼吸をし、また腎臓内では血管からこしとられた老廃物が別の管組織をとおって排出されます。管上皮は、中身が外に漏れないように頑強な構造をとる一方で、その形成過程や再生過程では、積極的に形を変えて伸びる必要があります。このことは胚発生の過程に限ったことではなく、内臓が損傷を受けたあとの再生や、また妊娠・出産に伴う乳腺の形成や退縮にも、管組織の柔軟性がみてとれます。管上皮形成の異常が、さまざまな臓器不全につながると想像されますが、そもそも管上皮の形成がどのようなメカニズムによって制御されているか、これまでほとんどわかっていませんでした。というのも、この問題に取り組むためのよい解析系が無かったからです。ほとんどの臓器に見られる管は複雑に曲がりくねっていて、どの細胞が何をしているかといった精度の高い解析が行えないという大きな問題がありました。

## 2. 研究手法・成果

私達はこの問題を克服するために、生きたままの胚内で組織形成を詳しく調べることができるニワトリ胚を材料に用いて、腎管とよばれる管をモデル系としてこの問題に取り組みました。腎管は、腎臓形成の最も初期に現れる管であり、胚内をまっすぐ伸びる組織なので、「どの細胞がなにをするのか」という解像度の高い研究ができます。特に、腎管に GFP 遺伝子を発現させるという私達が開発した手法を用いることで、腎管を構成する細胞一つ一つの動きをライブ映像で観察することができました。すると、管の先端と後方の細胞の振る舞いが非常に違うことに気がつきました (図 1)。

この違いを生み出すしくみを探求したところ、FGF8 とよばれる分泌因子 (蛋白質) が、先端細胞を誘引することがわかりました (図 2, 3)。その一方で、FGF8 が作用しないと、腎管細胞は積極的に上皮化をおこしました (図 4)。つまり、FGF8 の濃度勾配が細胞のふるまいを決めていたのです。ひとつの因子 (この場合は FGF8) のある・なし (あるいは高濃度・低濃度) で、細胞の振る舞いが 180 度変化する (動く細胞 vs 上皮化する細胞) ということは、これまで全く知られていませんでした。

さらに深く解析したところ、FGF8 の勾配はある場所に固定されたものではなく、発生と共にその位置を変えることがわかりました。胚全体は後方に長く成長しますが、このとき胚の最も後方地点 (つまり尾の先) から FGF8 が産生されるため、FGF8 の勾配も胚成長と同じ速度で後方にシフトするのです (図 3, 4)。この勾配シフトに従って腎管の伸長が決まる、つまり胚成長と腎管伸長が同じスピードで進むということがわかりました。

この研究は以下の 2 点で大きな意味をもちます。①管形成の基本的なしくみが解明されたこと。誘引因子 (この場合は FGF8) に対して、先端細胞と後方細胞が異なる反応を示すために、腎管は

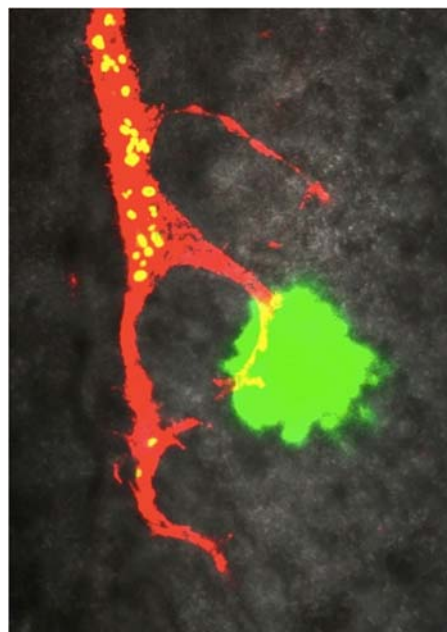


図 2. FGF8 (緑) によって誘引される腎管の先端細胞 (赤)。この写真は Development 掲載号の「This Issue」に使用されます。

管としての構造を保ちながらもどんどんと伸びることができる。②体全体（マクロ）と内部組織（ミクロ：この場合は腎管）の成長が連動するしくみを世界で初めて明らかにしたこと。

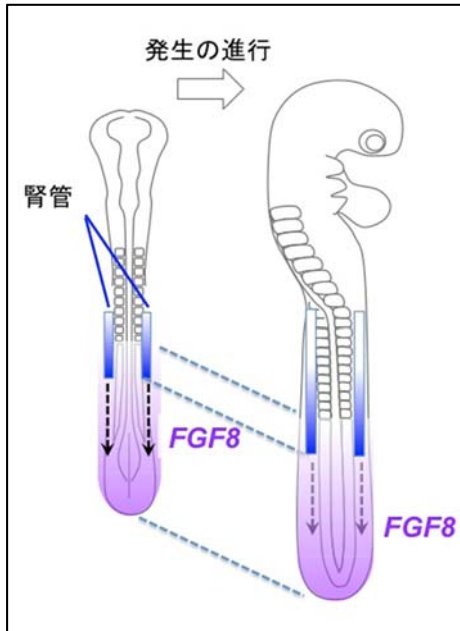


図 3. 腎管の伸長を制御する FGF8. FGF8 の勾配（作用する領域）は胚の成長とともに後方にシフトし、それに伴って腎管も伸びる。つまり胚の成長（マクロ）と腎管の伸長（ミクロ）の速度が同じ。

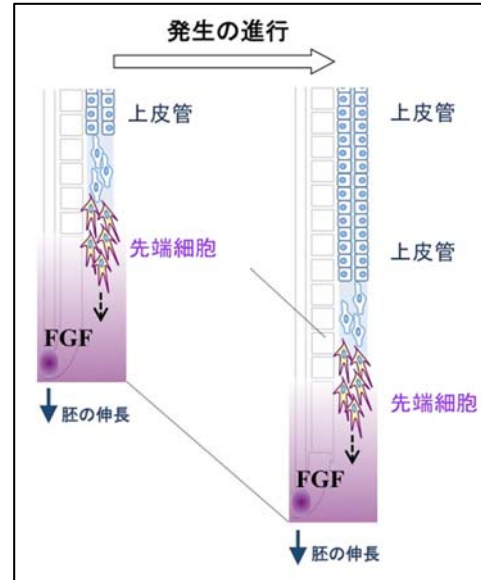


図 4. 図 3 の拡大（細胞レベルでの変化） FGF8 が働くところでは先端細胞が誘引され、働かないところでは細胞が上皮化して管をつくる。

### 3. 波及効果

おそらく腎管以外にも、マクロ的な変化（体の成長など）と、ミクロ的な変化（組織の形が変わるなど）が連動する場所があると想像されます。この連動が異常になると、さまざまな臓器疾患がおこると考えられます。原因不明の病態の理解には、細胞レベルでの視点が不可欠であると同時に、ミクロとマクロを繋ぐ広い視野をもった研究を進めることが肝要であるという、新しい視点を提供できました。

### 4. 今後の予定

腎管の形成は、腎臓のみならず、将来の卵管や輸精管など、生殖機能とも深い繋がりががあります。特に卵管になる組織は、先にできた腎管に沿って作られます。腎管から卵管に働きかけるシグナルの同定が急がれます。一旦作られた組織が、次に作られる組織の道しるべになるという「ドミノ現象」を、細胞機能としてしっかりと明らかにしたいと思っています。

<論文タイトルと著者>

論文タイトル)

FGF8 regulates early kidney tubulogenesis by coordinating tissue elongation and cell epithelialization

著者) Yuji Atsuta (熱田勇士) and Yoshiko Takahashi (高橋淑子)

補足) 熱田勇士は、本年3月まで高橋研究室の研究者(ポスドク)でした。現在はハーバード大学医学部の研究者です。ただし、本研究はすべて高橋研究室で行われたものです。

<用語解説>

**管上皮**：ここでは「管組織」と同義に用いている(管組織はすべて上皮細胞より構成される)。中身が漏れないためには上皮細胞は隙間なく並ぶ必要があり頑強な構造をもつ。

**腎管**：腎臓形成の過程で最初に認められる単純な構造をもった左右一対の管上皮。胚の前方から後方にむかってまっすぐに伸びる。英語ではNephric ductやWolffian ductという。今回の説明で使用される、「腎管の後方細胞」は胚レベルでは前方に位置することに注意されたい(「先端細胞」は胚レベルでは後方に位置する)。

**FGF8**:Fibroblast Growth Factorが正式名だが、現在ではFGFを用いる。分泌型の蛋白質で、細胞の分裂や隣接細胞へのシグナルなどその役割は多岐にわたるが、この研究では、腎管の先端細胞を誘引するという新たな役割が見出された。

**誘引**：ある因子が細胞に働きかけて、その細胞を積極的に引き寄せる働きをいう。細胞が生体内を移動する際、誘引因子がはたらくことによって、細胞の無秩序な移動を防ぐことができる。白血球などの移動でも良く知られている。