

骨形成蛋白質(BMP)の生体機能の謎を探る

— 初期胚でのかたちづくり、特に左右の非対称性にどう関わっているのか? —

ミシガン大学 歯学部 生物材料科学科 三品裕司 准教授

2008 ミシガン大学 歯学部 生命材料科学科 准教授
1998 米国国立衛生科学研究所 環境衛生科学研究所 生殖発生毒性学研究部門室長
1992 渡米、テキサス大学 MDアンダーソン癌センター博士研究員
東京大学 薬学部、東京大学 大学院薬学系研究科 修了、薬学博士



日時: 2010年 7月 6日(火) 13:00-14:30

会場: 早稲田大学先端生命医科学センター【TWIns】3階 セミナールーム1

〒162-8484 東京都新宿区若松町2-2

(都営大江戸線若松河田駅/牛込柳町駅から徒歩5分、都営新宿線曙橋駅から徒歩10分)

世話人: 早稲田大学 教育・総合科学学術院 教授 加藤尚志

Tel 03-5369-7309

BMPは異所的に骨を誘導する因子として単離、同定された。実際、欧米では骨折治癒を促進するために臨床応用がすでに開始されている。ところが、古くはショウジョウバエやツメガエルを用いた研究から、また新しくはノックアウトマウスを用いた研究から、BMPは骨だけでなく、発生のさまざまな段階でいろいろな組織のかたちづくりに関与していることが明らかになってきた。我々はBMPシグナルを伝達する受容体に着目し、組織特異的ノックアウト法を使ってBMPシグナルがそれぞれの組織の構築にどのような機能を果たしているのかを調べている。

BMPの受容体の一つをノックアウトすると中胚葉が形成されず、マウスの胚は致死となる。第二世代のノックアウトといわれる組織特異的ノックアウト法で、初期胚の一部でのみ受容体をノックアウトすると、ある受容体場合には前後軸が、また別の受容体場合には左右の非対称性が形成されなくなった。これらの結果はBMPが三次元的ボディプランの形成に重要である事を示している。すなわち、Body Morphogenetic Proteins というわけである。今回のセミナーでは後者の結果について紹介し、形態形成の基盤となる分子機構について議論したい。

マウスにおいては、原腸陥入がほぼ終了した7.5日目に、それまで左右対称だった胚に非対称性が発生する。このとき、胚の先端にあるノードとよばれる部分において、左向きに一方向の流れが生じる事が必須であると考えられている。BMP受容体の一つであるAcvr1を胚全体でノックアウトすると原腸陥入の途中で発生がとまるが、同じ遺伝子をエピプラスト特異的にノックアウトすると原腸陥入を越えて発生が進み、体軸の両側が左側としての性質を獲得した。このような胚ではノードの流れが消失しており、流れをつくるもととなるシリアの形成も低下していた。培養細胞などではシリアを形成するためには細胞分裂が抑制される必要があることが知られており、また、マウス初期胚ではノードの細胞分裂能が極めて低いことが知られている。これらをあわせ考えると、ACVR1受容体を介するBMPシグナルはノードで特異的に細胞増殖を抑えることによって、シリア形成を可能にし、一方向の流れを作り出す事によって左右の非対称性を生み出すというモデルが構築できる。このモデルを支持する我々の最近の知見を紹介する。

参考文献

- Hamada, H., Meno, C., Watanabe, D., & Saijoh, Y. Establishment of vertebrate left-right asymmetry. *Nat Rev Genet* 3 (2), 103-113 (2002).
- Kishigami, S. & Mishina, Y. BMP signaling and early embryonic patterning. *Cytokine Growth Factor Rev* 16 (3), 265-278 (2005).
- Kishigami, S. *et al.* BMP signaling through ACVR1 is required for left-right patterning in the early mouse embryo. *Dev Biol* 276 (1), 185-193 (2004).