

## 1-2 分子発生

### 高田 慎治 (教授)

1) 専門領域：発生生物学

2) 研究課題：

- a) 脊椎動物の体節形成機構に関する研究
- b) 脊椎動物の発生過程における細胞間シグナルの機能に関する研究

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) 脊椎動物の体節は頭部側から尾部側にかけて逐次、周期的に形成される。個々の体節ユニットが時間経過とともに順次形成されていく仕組みは、すでにその理解が進んでいる多くの発生現象には認められていない独特なものであり、その解明には興味をもたれる。本研究では体節の形成と維持の機構を解明することを目的として、そこに関与する遺伝子の探索と機能解析を2つのアプローチにより行ってきた。

その一つはゼブラフィッシュの体節前駆細胞に特異的に発現する遺伝子の探索とその機能解析である。我々はこれまでに *in situ hybridization* により、ゼブラフィッシュの体節前駆細胞に特異的に発現する遺伝子を数多く同定してきた。今年度は、そのような遺伝子の一つ *ripply* に着目し、その作用機構についての研究を進めた。一方、このような研究と平行して、我々は体節の形成に異常をきたす突然変異体を複数系統樹立しており、今年度はそのうちの数系統において原因遺伝子の同定に成功した。さらにそれら遺伝子がコードするタンパク質の機能解析にも着手し、体節形成の分子機構の解明に向けて研究を進めている。

b) Wnt シグナルの作用機構を理解する目的で、Wnt シグナルの標的遺伝子を多数同定してきた。そのうちの一つに腎臓や唾液腺などの外分泌性器官において管構造を形成する上皮細胞で特異的に発現していることが明らかになった CP2L1 遺伝子がある。この遺伝子は転写制御因子をコードし、その機能が欠質した変異体マウスでは、これら外分泌性器官の分化に異常が認められ、その生理的な機能が損なわれていた。今年度はさらに解析を進め、これら異なる外分泌性器官の分化過程で一群の遺伝子が共通に発現すること、そしてその発現には CP2L1 が必要であることを明らかにした。したがって、Wnt シグナルはこの遺伝子の発現を介して一群の遺伝子の発現を制御し、その結果として異なる外分泌性器官の管が類似の機能を持つようになるものと考えられた。

一方、形態形成が正しく進行するためには、分泌性シグナルタンパク質の分泌や拡散が厳密に制御される必要がある。特に、受容する細胞が分泌タンパク質の濃度に応じて作用を異にする場合、すなわち組織の部域化と呼ばれるような現象が引き起こされる場合には、その濃度勾配の傾斜と広がりの方が組織の形態形成や機能分化に大きな意味をもつ。我々は、Wnt タンパク質が効率良く分泌される培養細胞系を見出し、この系を用いて Wnt タンパク質の分泌に必要な分子機構について研究を進めている。今年度の研究から、Wnt タンパク質には特殊な不飽和脂肪酸が付加していることを見だし、この脂肪酸付加が Wnt の分泌には必要であることを明らかにした。この成果は、分泌性シグナルタンパク質の分泌機構を解明する上で、大きな意義をもつものと考えられる。

4) 学術論文

**Takada, R., Satomi, Y., Kurata, T., Ueno, N., Norioka, S., Kondoh, H., Takao, T., & Takada, S.** “Monounsaturated fatty acid modification of Wnt proteins: Its role in Wnt secretion.” *Dev. Cell* **11**, 791-801 (2006).

**Nishita, M., Yoo, S. K., Nomachi, A., Kani, S., Sougawa, N., Ohta, Y., Takada, S., Kikuchi, A., & Minami, Y.** “Filopodia formation mediated by receptor tyrosine kinase Ror2 is required for Wnt5a-induced cell migration.” *J. Cell Biol.* **175**, 552-562 (2006).

**Horiuchi, K., Umetani, M., Minami, T., Okayama, H., Takada, S., Yamamoto, M., Aburatani, H., Reid, P. C., Housman, D. E., Hamakubo, T., & Kodama, T.** “Wilms' tumor 1-associating protein regulates G2/M transition through stabilization of cyclin A2 mRNA.” *Proc Natl Acad Sci U S A.* **103**, 17278-17283 (2006).

**Hayashi, T., Mizuno, N., Takada, R., Takada, S., & Kondoh, H.** “Determinative role of Wnt signals in dorsal iris-derived lens regeneration in newt eye.” *Mech Dev.* **123**, 793-800 (2006).

**Yamaguchi, Y., Yonemura, S., & Takada, S.** “Grainyhead-related transcription factor is required for duct maturation in the salivary gland and the kidney of the mouse.” *Development* **133** 4737-4748 (2006).

**Inoue T., Kagawa T., Fukushima M., Shimizu T., Yoshinaga Y., Takada S., Tanihara H., & Taga T.** “Activation of canonical Wnt pathway promotes proliferation of retinal stem cells derived from adult mouse ciliary margin.” *Stem Cells.* **24**, 95-104. (2006).

5) 著書, 総説

川村哲規, 越田澄人, 高田慎治 Groucho 結合因子 Ripply1 による分節プログラムの制御 *細胞工学* **25**, 272-273 (2006).

6) 国際会議発表リスト

**Shinji Takada** “A gene trap screening for identification of Wnt responsive genes” in the 3rd NIBB-EMBL Symposium on Mouse Biology, Monterotondo (Italy), April 19-20 (2006).

**Ritsuko Takada, Tomoko Kurata, Naoto Ueno, Hisato Kondoh, & Shinji Takada** “Acylation is required for exit of Wnt protein from the endoplasmic reticulum during its secretion” in Keystone Symposium on Wnt and  $\beta$ -catenin signaling in development and disease. Snowbird (U.S.A.), April 7-12. (2006).

**Takashi Akanuma, Sumito Koshida, Yasuyuki Kishimoto, Akinori Kawamura, Shinji Takada** “Isolation and characterization of white zebra, a novel zebrafish mutant affecting the segmentation of somites” in 7th International Conference on Zebrafish Development & Genetics, Wisconsin (U.S.A.), June 14-18. (2006).

8) 学会および社会的活動

7th International Conference on Zebrafish Development & Genetics, ポスター審査員

The 1<sup>st</sup> NIBB International Practical Course, Organizer.