

変態現象をモデルとした、小腸上皮幹細胞の発生

長谷部 孝 岡 敦子

日本医科大学生物学教室

Stem Cell Development in the Small Intestinal Epithelium during
Xenopus laevis Metamorphosis

Takashi Hasebe and Atsuko Ishizuya-Oka

Department of Biology, Nippon Medical School

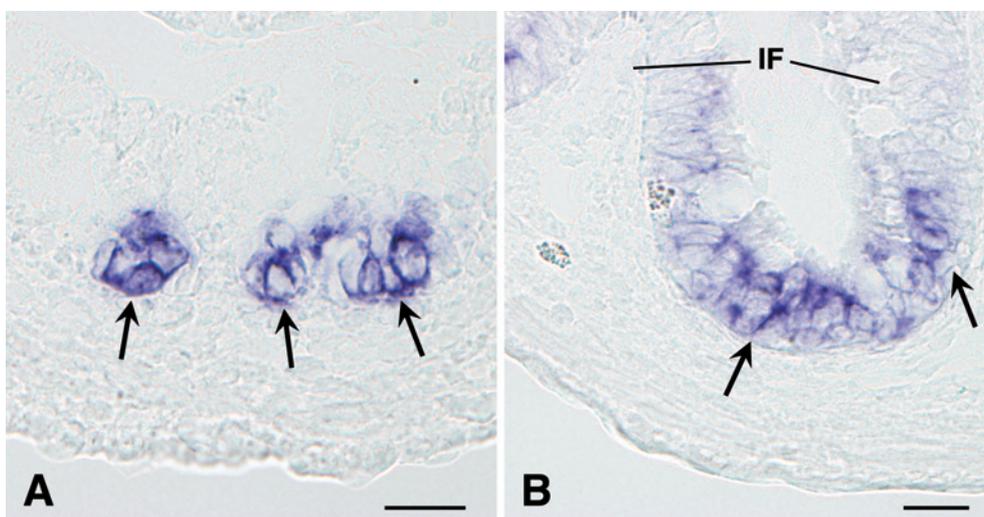


図 1

アフリカツメガエルは、卵のサイズが大きく実験操作が容易であることから胚発生の研究に盛んに使われ、増殖因子を中心とする神経誘導因子の解明など、その成果は枚挙にいとまがない。この動物でもう1つ、忘れてならないのが“変態”というユニークな現象の研究である。変態期には甲状腺ホルモンを引き金として全身の造り替えが起き、大部分の器官は陸上に適した構造へと再構築される。小腸では幹細胞が出現し（図1）、この幹細胞から、哺乳類に相同な細胞再生系をもつ成体型上皮が新たに形成される。最近、筆者らは、幼生期に分化した吸収上皮が脱分化することにより幹細胞が生じることを明らかにした¹。さらに、脱分化から成体型上皮形成に至る過程では、周囲の間

葉（ニッチ）との相互作用が不可欠であり²、甲状腺ホルモンによって Wnt や Sonic hedgehog など、ヒト小腸上皮の細胞再生への関与が知られているシグナル伝達経路が一気に活性化され、がん関連遺伝子やリプログラミングに関連した遺伝子の発現が一過性に変動することも明らかになってきた（図2）³。海で誕生した脊椎動物はどのようにして幹細胞を制御し、陸上という過酷な環境への適応を可能にしたのであろうか。また、その分子機構はどこまで種を超えて保存され、ヒトの疾患にまで関連しているのであろうか。器官再生のモデル動物が語りかける生命現象のしくみを最新の技術を使って捉え、医学の基礎研究として役立たせていきたいと考えている。

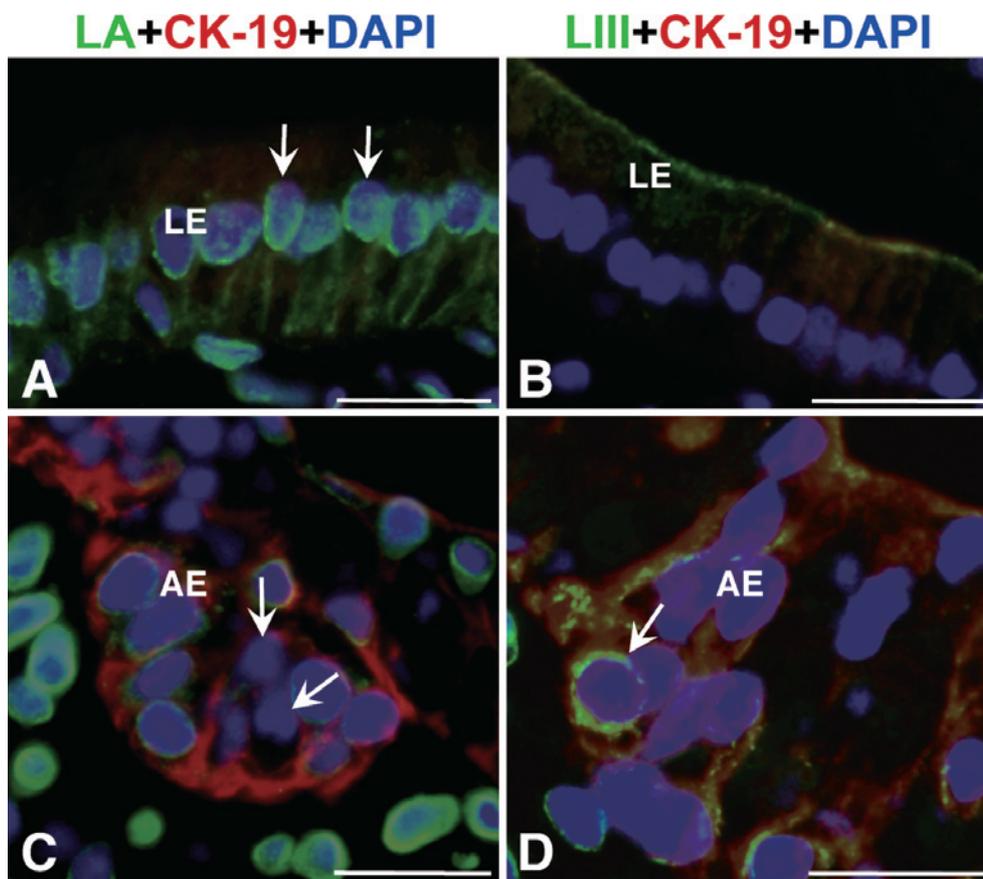


図 2

図1 leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5 (LGR5) mRNA を発現する小腸上皮幹細胞の出現

DIG 標識を用いた *in situ* hybridization により解析すると、小腸上皮幹細胞マーカー LGR5 の mRNA を発現する細胞は、ツメガエルでは変態期に甲状腺ホルモンにより誘導され (A, 矢印)、その後、絨毛に相同な腸ヒダ (IF) が形成されると、ヒダ底部へと局在していく (B, 矢印)。Scale bar : 20 μm.

図2 小腸上皮幹細胞の発生とラミン蛋白質の発現パターンとの関連

ラミン A (LA) またはラミン LIII (LIII) (いずれも緑)、サイトケラチン 19 (CK-19; 赤) の免疫組織化学と DAPI (青) の三重染色による蛍光像。分化した幼生型小腸上皮 (LE) では、CK-19 の発現は弱く、ほとんどすべての細胞が核膜周辺で LA 陽性 (A, 矢印)、LIII 陰性である (B)。変態期に幹細胞が出現すると、幹細胞から派生した成体型未分化上皮 (AE; CK-19 強陽性) 内に限って、LA 陰性 (C, 矢印)、LIII 陽性 (D, 矢印) の細胞が検出される。ツメガエル卵抽出物により哺乳類体細胞のリプログラミングが起こる際にも、体細胞核から LA が除かれ、代わりに

LIII が取り込まれることが報告されており、ラミンを介した幹細胞への脱分化機構が示唆される。Scale bar : 20 μm.

文 献

1. Ishizuya-Oka A, Hasebe T, Buchholz DR, Kajita M, Fu L, Shi Y-B: The origin of the adult intestinal stem cells induced by thyroid hormone in *Xenopus laevis*. FASEB J 2009; 23: 2568-2575.
2. Hasebe T, Buchholz DR, Shi Y-B, Ishizuya-Oka A: Epithelial-connective tissue interactions induced by thyroid hormone receptor are essential for adult stem cell development in the *Xenopus laevis* intestine. Stem Cells 2010; 29: 154-161.
3. Hasebe T, Kajita M, Iwabuchi M, Ohsumi K, Ishizuya-Oka A: Thyroid hormone-regulated expression of nuclear lamins correlates with dedifferentiation of intestinal epithelial cells during *Xenopus laevis* metamorphosis. Dev Genes Evol 2011; (in press).