

Wnt2b が網膜幹細胞を未分化に保つメカニズム

2005年5月20日

脊椎動物の網膜発生では、1つの網膜前駆細胞が全てのタイプの神経細胞およびグリア細胞を生み出すことができる。この網膜前駆細胞のなかでも特に自己複製能の高い細胞が幹細胞性網膜の辺縁部に存在し、他の領域に存在する網膜前駆細胞よりも長期間にわたって増殖を続ける。つまり、この辺縁部の網膜前駆細胞は幹細胞としての性質をもち、周囲の組織から特殊なコントロールを受けていると考えられるが、そのメカニズムの詳細は明らかでない。

今回、中川真一研究員*（高次構造研究グループ、竹市雅俊グループディレクター）らはニワトリ胚をモデルとした研究で、Wnt2b と呼ばれるシグナル分子が、これまで良く知られていた Notch シグナルによる分化抑制とは独立に網膜幹細胞としての性質を維持できることを明らかにした。この研究は、*Development* 誌のオンライン版に5月18日付けで先行発表された。



Wnt2b を発現させた組織片を一週間培養したもの(右)。網膜前駆細胞が未分化状態を保ったまま増殖を続けるために、コントロール(左)に比べ非常に大きな組織シートを形成する。

Wnt ファミリーは発生の様々な現象を司る重要な分泌性シグナル分子の一つであり、網膜発生においては、Wnt2b と呼ばれるサブタイプが網膜の最もレンズに近い領域で発現している。中川らの研究グループは、この発現パターンと網膜辺縁部に存在する幹細胞との関連に注目して研究を行い、幹細胞が存在する辺縁部の領域で Wnt シグナルが活性化されていることや、Wnt2b が実際に生体内で幹細胞への分化を抑制できることを示してきた。またその一方で Notch と呼ばれる受容体を介した側抑制シグナルが網膜前駆細胞の神経細胞への分化を抑制することも古くから知られていたが、この Notch による神経分化抑制効果と Wnt による効果が同じなのか違うのか、違うとすればお互いどのような

*現理化学研究所中央研究所 中川独立主幹研究ユニット 独立主幹研究員

関係があるのかについてはこれまで明らかにされていなかった。

彼らはまず、Wnt 及び Notch 経路を活性化したときに網膜前層細胞の増殖がどのような影響を受けるのかを調べるために、Wnt2b または Delta (Notch のリガンド) を強制的に発現させた神経発生網膜の組織片を 7 日間培養した。その結果、Delta を発現させた組織片は培養開始時の 2 倍程度の大きさの組織片しか形成しないのに対して、Wnt を発現させた場合はそれよりもはるかに大きなシート状の組織を形成した。培養期間中の細胞数の変化を調べると、Delta を発現する組織片では約 2 日で細胞の増殖が止まるのに対し、Wnt2b を発現する組織片のなかでは観察した 8 日間こわたって細胞の増殖が持続していた。このような効果は Wnt2b に特異的で、それまでに単層培養で網膜前層細胞の増殖を促進する事が知られていた bFGF や EGF、あるいはヘッジホッグなどの細胞増殖因子も、組織片内では細胞増殖を長期間維持できないことが明らかになった。また彼らは別の実験で、Notch 経路が働かないような環境下でも Wnt2b が細胞の分化を抑制する事を見出し、Wnt2b による前層細胞の分化抑制は Notch によるシグナル系路とは完全に独立に働いていることを明らかにした。

それでは Wnt2b はどのようにして網膜前層細胞の神経分化を抑制しているのだろうか。彼らはこの疑問に答えるために、Wnt2b とプロニューラル遺伝子との関係を調べた。プロニューラル遺伝子は発生中の網膜に発現する一連の転写因子で、特定のタイプの神経細胞への分化を制御している。実験の結果、Wnt2b を発現し未分化状態が保たれた組織片では、解析した全てのプロニューラル遺伝子の発現が抑制されていることが分かった。また、Wnt2b による分化抑制はプロニューラル遺伝子の強制的発現で解除されることから、Wnt2b はプロニューラル遺伝子の発現を転写レベルで抑制することで神経分化を抑制し、未分化状態を維持していることが予想された。また、細胞周期の進行を制御する CDK の阻害剤を用いた実験から、Wnt2b は細胞の増殖とは無関係に未分化状態を維持していることも明らかになった。

網膜前層細胞の分化抑制において、これまで良く研究されてきた Notch 経路とは独立の経路が存在し、それが Wnt によって制御されているという発見は意義深い。今回示された Wnt2b の機能は、幹細胞の幹細胞性 (Stemness) を維持する微小環境のそれに似ている。幹細胞や前層細胞が周囲からのどのようなシグナルによって増殖能や未分化状態を維持し、またどのようなシグナルによって特定の分化へと誘導されるのか、その制御メカニズムの更なる詳細の解明が待たれる。