

P II-15

マウス肺発生過程における basic Helix-Loop-Helix 型転写因子 mRNA 発現の検討

宇高直子、伊藤隆明、北村 均、影山龍一郎*

横浜市大・医・病理、* 京大・ウイルス研

basic Helix-Loop-Helix (bHLH) 型転写因子は神経細胞の分化過程において重要な役割を担っていることが明らかにされている。bHLH 型遺伝子には、神経細胞の分化を正に制御している遺伝子と負に制御している遺伝子があり、哺乳動物では正に作用する遺伝子として Mash 1-2, Math1-5, NeuroD1-3 などがあり、負に作用する遺伝子として Hes 1-5, Id1-4 が知られている。我々はマウス肺神経内分泌細胞の細胞分化過程では Mash1 と Hes1 が正と負に作用していることを明らかにしてきた。肺の複雑な形態形成や多方向への細胞分化には、様々な転写因子が作用しあっているものと考えられる。そこで今回我々は、正常および Mash1 あるいは Hes1KO マウス胎仔肺発生過程における bHLH 型転写因子の発現を mRNA レベルで検索し、神経内分泌細胞の細胞分化に対する転写因子の発現の意義について検討した。正に作用するものとしては Mash1, Math1, 2 が、負に作用するものとしては Hes1, Id1-3 が胎生期より認められ、Math5, NeuroD2, Hes5 は認められなかった。また、Hes1KO マウスでは Math3 や NeuroD の up regulation を認めた。以上より、肺の神経内分泌細胞の細胞分化に対しては様々な転写因子が関与していることが考えられた。

P II-16

肺非神経内分泌上皮細胞の分化決定に関する Notch/Notch ligand-Hes 系の発現

伊藤隆明、宇高直子、北村均

横浜市立大学医学部病理学教室

細胞の分化決定機構は、遺伝子発現を制御する転写因子を中心に、それらを正負に制御する細胞内外の因子や様々な情報伝達系より成っていると考えられる。肺上皮細胞の神経内分泌/非神経内分泌細胞への分化決定は、神経細胞の分化決定機構に類似していると考えられ、正と負の basic helix-loop-helix (bHLH) 因子が重要であり、肺神経内分泌細胞分化抑制機構としては、Notch/Notch ligand 系を経る側方抑制系の存在が予想される。

胎仔マウスの気道上皮では、神経内分泌細胞は E14.5 に出現し、非神経内分泌細胞の Clara 細胞や線毛細胞はその後に出現する。これら非神経内分泌細胞は、正の神経系 bHLH である Mash1 陰性で、負の bHLH の Hes1 陽性である。Hes1 の活性化に関連して、Notch receptor およびその ligand (Delta, Jagged) の発現を、免疫染色法で検討すると、Notch3 および Jagged 2 の発現が、非神経内分泌細胞に認められ、これら細胞の分化決定には、Notch3/Jagged2-Hes1 系が重要と考えられた。