

S2

消化管平滑筋および神経叢の分化は上皮由来の Shh によって制御される

福田公子、介川明子、成田知弘、○八杉貞雄（都立大・院理・生物科学）

消化管は内胚葉性の上皮と中胚葉性の間充織から成る。消化管は前後軸にそって食道、胃、腸などの各領域に分化し、上皮はそれぞれの領域特異的な形態をとり、異なった遺伝子発現を行う。一方、間充織はどの領域においても、多少の厚さの差はあるが似たような分化を遂げる。その構造は、内側の上皮に近い側から粘膜固有層、粘膜筋板、粘膜下層が位置し、平滑筋層が最も外側に分化する。また、神経冠細胞由来の神経叢が平滑筋の近傍に分化する。このような消化管の上皮を中心とした同心円状の分化がどのような分子機構で制御されているのかは全く研究されてこなかった。われわれは、このうち最も外側に分化してくる平滑筋と神経叢の分化機構の解明を、ニワトリ胚を使って目指した。まず我々は非常に早い平滑筋分化マーカーを得るために、ディフアレンシャル・ディスプレイ法で平滑筋分化を調節する新規分子、cFKBP/SMAP (SMAP)を単離した。SMAPは平滑筋細胞が分化する前から平滑筋予定域に発現していること、SMAP遺伝子を強制発現するとその細胞で平滑筋分化がおこること、SMAPの活性を抑えると平滑筋分化が抑えられることから、平滑筋分化のマーカーとして有用であることがわかった。また、神経叢のマーカーとしては汎神経マーカーである SCG10を用いた。

まず間充織でのこれらのマーカーの発現に、消化管上皮がどのような影響をおよぼすかを調べた。すると、全ての間充織は平滑筋分化のポテンシャルを持つが、上皮によってその近傍では平滑筋分化を抑制していることがわかった。また、神経細胞の分化も上皮によって抑えられていることもわかった。

次に、平滑筋・神経分化を抑制する上皮因子の本体を同定するため上皮に発現する分泌因子 Shh に注目した。Shh のシグナリングに関わる分子と SMAP、SCG10 の発現域を比較すると、Shh は上皮に、patched は上皮直下の間充織に、BMP4 は SMAP と相補的に上皮に近い方の間充織（粘膜下層と粘膜固有層に相当）に発現した。また、Shh 発現細胞、ウイルスによって強制発現させた Shh は平滑筋・神経細胞分化に対して上皮とおなじ抑制作用を持つことも明らかになった。さらに、サイクロパミンによって上皮の Shh の作用を阻害すると上皮直下での patched や BMP4 の発現が消失し、上皮直下の間充織にも SMAP が発現し、神経細胞の数が著しく増えていることがわかった。

これらの結果をまとめると、上皮が、間充織の内側の構成要素である粘膜下層と粘膜固有層の分化を誘導し、外側の構成要素である平滑筋や神経叢の分化を抑制することで、間充織の層状分化を支配していることがわかった。また、上皮の分泌する Shh が間充織の同心円状のパターン形成に重要な因子であると結論される。

The differentiation of smooth muscle and enteric neural cells of the developing gut is regulated by Sonic hedgehog derived from endodermal epithelium.

FUKUDA Kimiko, SUKEGAWA Akiko, NARITA Tomohiro, and YASUGI Sadao. (Department of Biology, Tokyo Metropolitan University)