

自然システム学セミナー 開催のお知らせ

日時: 2015年12月15日(火) 16:30~17:30

場所: 自然研本館203講義室

講演タイトル

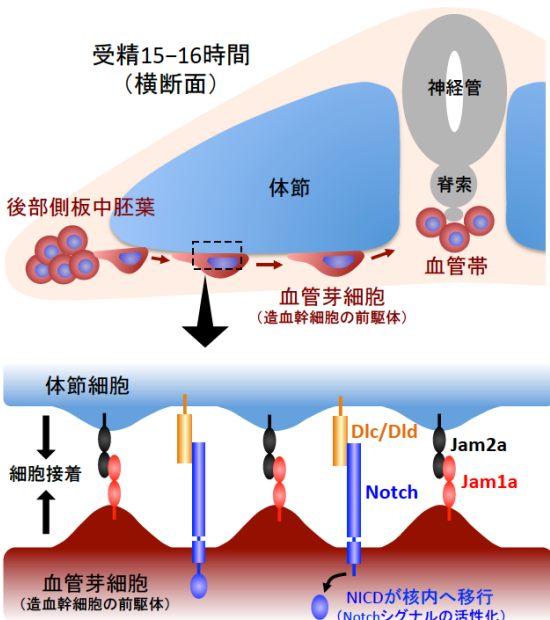
「Jam1a – Jam2aによる接着は
Notchシグナルを介した造血幹細胞の
発生を制御する」

Jam1a – Jam2a による接着は Notch シグナルを介した 造血幹細胞の発生を制御する

理工研究域 自然システム学系
助教 小林 功

造血幹細胞は全ての種類の血液細胞へ分化する能力（多分化能）と、未分化性を維持したまま自己を複製する能力（自己複製能）を併せ持つ細胞と定義される。造血幹細胞のこのような特殊な能力は、骨髄移植という形で白血病などの難治性血液疾患に対する治療に応用されている。しかし、骨髄移植におけるドナー不足や、移植後の免疫拒絶は深刻な問題であり、根治的な治療が難しいのが現状である。一方、近年樹立された人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cell; iPS 細胞）は生体のほぼ全ての細胞へ分化可能な万能細胞であり、さらに患者由来の細胞を用いて作出できることから、“自家移植”という新たな移植医療への応用が期待されている。iPS 細胞は初期胚の多能性細胞と類似することから、iPS 細胞から造血幹細胞へ分化誘導するには、胚における造血幹細胞の発生過程を生体外で忠実に再現する必要がある。そのため、現在多くの研究者が造血幹細胞の発生を制御する分子機序の解明に取り組んでいる。中でも、ゼブラフィッシュは哺乳類と類似の造血機構を有する脊椎動物でありながら、体外発生を行い、胚が透明で、変異体やトランスジェニック系統の作出が容易であることから、造血発生分野で優れた実験モデルとして知られている。

近傍の二細胞間の接触で活性化する Notch シグナルは、造血幹細胞の発生において最も重要な分子シグナルの 1 つであることが知られている。しかしながら、造血幹細胞の前駆体（血管芽細胞）がいつ、どこで Notch シグナルを受け取り、造血幹細胞への運命決定が行われるのかが不明であった。本研究では、互いに結合可能な Jam1a と Jam2a という



造血幹細胞の発生における Notch シグナル

造血幹細胞の前駆体（血管芽細胞）は細胞移動の過程で、Jam1a と Jam2a の結合を介して体節と接着する。この接着によって、体節由来の Notch リガンド（Dlc/Dld）が Notch 受容体と結合し、血管芽細胞における Notch シグナルが活性化する。

二つの細胞接着分子に着目し、これらの分子の結合が血管芽細胞における Notch のシグナル伝達に深く関わっていることを見出した。

血管芽細胞は側板中胚葉から体節の腹側に沿って移動して正中へ達すると、正中において主要な血管系および造血幹細胞を形成する。ゼブラフィッシュ胚において、Jam1a の機能を阻害すると、血管芽細胞と体節との接着が弱くなり、血管芽細胞の細胞移動が遅れが生じた。加えて、Jam1a 欠損胚では血管芽細胞における Notch の活性が低下し、造血幹細胞の発生に異常が生じることが分かった。しかし、Jam1a 欠損胚の血管芽細胞において Notch を強制的に活性化させると、造血幹細胞の発生は正常なレベルに回復した。また Jam2a 欠損胚においてもほぼ同様の表現型が観察された。以上より、Jam1a と Jam2a による接着は、単に細胞移動のための足場として機能するだけでなく、血管芽細胞と体節の間における Notch のシグナル伝達を促進していることが明らかとなった（Kobayashi et al., *Nature*, 2014）。