

共同研究報告書

○研究課題：Wnt/ β カテニン、及びBmpシグナル因子群による間葉発生制御と
プロテアーゼ因子群の機能解析

○研究代表者：熊本大学発生医学研究所教授 山田 源
再生医科学研究所共同研究者：瀬原 淳子

○研究期間：短期研究課題

○研究経過及び研究成果：

胎児皮膚の形成は上皮と間葉の相互作用という観点で、また細胞増殖因子シグナル系の相互作用の解析という観点で再生医学的に興味ある系である。本共同研究は、Wnt/ β カテニンシグナル等を介した皮膚の過形成、病変の形成時にAdamやMmp等のプロテアーゼファミリーなどの発現解析を行い、細胞増殖因子系の胎児間葉や器官形成過程における機能を解析するプロジェクトである。胎児皮膚表皮においてWnt/ β カテニンを過剰発現すると毛包の運命転換が生じる(Suzuki et. al Development 2009)。この際、皮膚のバリア機能は低下し、更に間葉側(真皮)の発生に対して表皮から相互作用が及ぶ。今回Mmp2を含めた真皮における遺伝子の発現の変化がマイクロアレイ解析によって見出された。また真皮においてはWnt/ β カテニンシグナルのアンタゴニストの発現亢進や血管系の形成亢進などが見出された。基底細胞癌等の病態においても、表皮下層にてWnt/ β カテニンシグナルの亢進を含めたシグナル異常や表皮の過形成について報告がある。一般的に、過形成や細胞増殖が亢進した上皮組織から間葉への分子的影響は、Mmp等の発現異常を含めて腸管や腺形成に関連した病態としても重要である。今後、上皮の過形成が引き起された時に間葉にどのような分子的变化が引き起されるのか、血管新生の亢進やMmpファミリーの発現の異常の意義を含めて継続して解析し、論文としてまとめる予定である。

○研究成果の公表

発表論文

Villacorte M., Suzuki K., Hayashi K., Chuva de Sousa-Lopes S., Haraguchi R., Taketo M. Nakagata M. and Yamada, G.* Antagonistic crosstalk of Wnt/b-catenin/Bmp signaling within the Apical Ectodermal Ridge (AER) regulates interdigit formation. **Biochem Biophys Res Commun**, 391:1653-1657, 2010

Suzuki, K., Economides, A., Yanagita, M., Graf, D. and Yamada, G.* New horizons at the caudal embryos: coordinated urogenital/ reproductive organ formation by growth factor signaling. **Curr Opin Genet Dev.**, 19:491-6, 2009

Miyagawa, S., Moon, A., Haraguchi, R., Inoue, C., Harada, M., Nakahara, C., Suzuki, K., Matsumaru, D., Kaneko, T., Matsuo, I., Yang, L., Taketo, M.M., Iguchi, T., Evans, S.M and Yamada, G.* Dosage dependent hedgehog signals integrated with 1 Wnt/ β -catenin regulate embryonic external genitalia formation as an appendicular program. **Development**, 136: 3969-3978, 2009

学会発表

Gen Yamada. Regulated Bmp signals are required for caudal embryogenesis; the coordination of our body plan. Session 5: Development I at BMP2009, Berlin, Germany. 2009. 9. 8

Gen Yamada. Integration of growth factor cascades to regulate organogenesis; Coordinated urogenital/reproductive organ formation. Theme 3: Cell fate determination., the 21st international congress of Biochemistry and Molecular Biology. Shanghai, China. 2009. 8. 3

共同研究論文投稿準備中

鈴木ら Wnt/ β カテニンシグナルの変異による胎児皮膚におけるシグナルクロストークの破綻 (Aberrant signal cross talks elicited by augmented Wnt/ β catenin signaling during embryonic skin development. Suzuki et. al in preparation)