

ショウジョウバエ生殖間細胞ニッチにおけるヘパラン硫酸プロテオグリカンの役割

自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター 林 良樹

幹細胞とは、自分と同じ未分化な細胞を生み出しながら、一方で分化する細胞を継続的に生み出すことが出来る細胞である。幹細胞が適切な数形成され安定して維持されることは個体の恒常性、組織の維持に重要であり、細胞学、発生学的興味だけでなく、医療への応用も含めた多くの研究分野で関心を惹いてきた。一方で、生体内において幹細胞の性質がどのように維持されているのかは不明な点が多い。それは多くの場合、組織を構成する細胞の数に比べて幹細胞の数が少なく、また形態的に識別することが困難だからである。ショウジョウバエの成虫生殖巣に存在する生殖細胞の幹細胞（生殖幹細胞）は、組織学的に容易に同定することが容易であり、遺伝学的、細胞生物学的な手法を用いることが出来ることから幹細胞研究の優れたモデルとなっている。

近年のショウジョウバエ生殖幹細胞研究により、幹細胞の維持には幹細胞を取り巻く細胞外微小環境（ニッチ）が重要であることが明らかになってきた。ニッチの分子の実体は、生殖幹細胞に近接する特殊化された生殖腺体細胞（ニッチ細胞）より分泌される細胞増殖因子であることが明らかになっている。例えば、ショウジョウバエ卵巣の生殖幹細胞ニッチを構成する細胞増殖因子のひとつとして Dpp (*decapentaplegic*、TGF- β シグナルのリガンド)が知られている。この Dpp の働きを卵巣において阻害した場合、生殖幹細胞は維持されない。反対に Dpp を過剰に発現させた卵巣において、生殖幹細胞の過剰な形成が起きる。これらの結果は Dpp が卵巣生殖幹細胞ニッチの分子の実体であることを示していると同時に、Dpp の影響を受ける範囲、すなわちニッチの場は生殖巣内において 厳密に制御されなくてはならないことを示している。しかし、分泌性である細胞増殖因子によって構成されるニッチの場が、なぜニッチ細胞に近接するわずかな領域に限定されるのかは明らかにされていない。

ヘパラン硫酸プロテオグリカン（HSPG）はヘパラン硫酸(HS)を側鎖にもつ糖タンパク質であり、細胞膜や細胞外マトリックスの主要な構成因子である。HSPG は、分子的性質により3つのファミリーに大別される。細胞膜結合型のグリピカン、細胞膜貫通型のシンデカン、分泌型のパールカンである。生体内において HSPG は、側鎖、あるいはタンパク質部位に細胞増殖因子を結合させることにより、それら因子の組織内における空間的分布を制御している。例えば、ショウジョウバエのグリピカンの一つ、*dally*

(*division abnormally delayed*)は、成虫翅原器において、Dpp と結合することにより、その空間的分布を制御をしていることが知られている。

私はこのような HSPG の分子的特性に注目し、HSPG が生殖幹細胞ニッチにおいて細胞増殖因子の空間的分布を制御することにより、ニッチの場を規定しているのではないかと予想し研究をおこなった。その結果、ショウジョウバエのグリピカンをコードする二つの遺伝子、*dally* と *dally-like* がそれぞれ卵巣、および精巣のニッチ細胞において発現していることが明らかになった。さらにこれらの遺伝子の機能は卵巣および精巣の生殖幹細胞の維持に必要であることが明らかになった。本フォーラムでは、これらグリピカンの生殖幹細胞ニッチにおいて果たす役割について議論したい。