

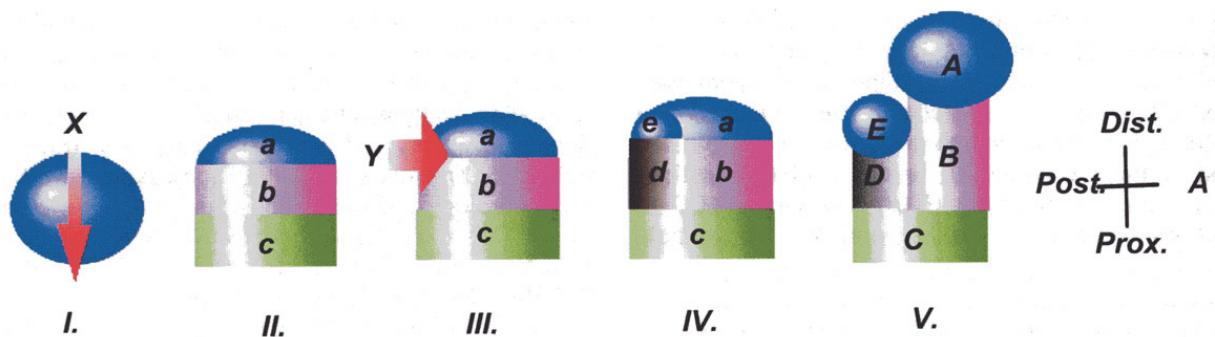
器官構築部門
Division of Organogenesis

肝臓発生分野

Department of Pattern Formation

個体において、ある器官が固有の機能を正しく発揮するためには、その全ての組織が三次元軸上の特定の位置に正確に形作られなければならない。特定の組織を特定の位置に秩序正しく形成させる過程をパターン形成といい、発生生物学における主要な命題の一つである。このパターン形成は一般的にローカルオーガナイザーと領域特異的転写制御因子群を必要とすることが明らかにされている。本研究分野では、これまでに培われた概念と研究手法を応用し、解析が十分に行われていない内胚葉器官、主に肝臓発生におけるパターン形成の基本概念を明らかにすることを目標としている。

All of the tissues in an organ have to be precisely formed at the right position along the axes in the organ in order to function properly in the body. This process, in which specific tissues are formed in an orderly fashion, is termed ‘pattern formation’, and is one of major subject in developmental biology. The pattern formation generally requires local organizers and region specific transcription factors. We shed light on the organogenesis of the endodermal inner organs, mainly the liver, and will reveal its principle of pattern formation by use of concepts and methodology established in other research fields.



器官のパターン形成過程を表したモデル。ローカルオーガナイザー(X)と領域特異的転写制御因子群(a-d)によって、特定の組織(A-D)が特定の位置に秩序正しく形成されていく。

構成員 Staff (2012.3)

名前	職名	Name and Position
勝 賢二郎	助教	Kenjiro Katsu, Assistant Professor

元在籍者 Staff in the past (2008.4～2012.3)

名前	Name	在籍期間	在籍時職名	転出先
横内 裕二	Yuji Yokouchi	2000. 6. 1 -2011. 3.31	教授	熊本大学・生命資源研究支援センター
松本 健	Ken Matsumoto	2004. 4. 1 -2005. 3.31 2005. 4. 1 -2008. 3.31 2008. 4. 1 -2009. 3.31	COE リサーチ アソシエート 学振特別研究員 非常勤研究員	King's College London
辰巳 徳史	Norifumi Tatsumi	2002. 4. 1 -2008. 3.31	大学院生	東京慈恵医科大学
三木 梨可	Rika Miki	2002. 4. 1 -2008. 3.31	大学院生	熊本大学・発生医学研究所・多能性幹細胞分野
仁木 大輔	Daisuke Niki	2006. 4. 1 -2010. 3.31	大学院生	熊本大学・生命資源研究支援センター
藤江 康光	Yasumitsu Fujie	2008. 4. 1 -2010. 3.31	大学院生	熊本大学・発生医学研究所・幹細胞誘導分野
緒方 渉	Wataru Ogata	2008. 4. 1 -2010. 3.31	大学院生	朝日野総合病院
長岡 健	Takeru Nagaoka	2009. 4. 1 -2010. 3.31	大学院生	専門学校
山口 一美	Hitomi Yamaguchi	2007. 4. 1 -2010. 3.31	事務補助員	熊本大学・遺伝子実験施設
井上 有理	Yuri Inoue	2010. 4. 1 -2011. 3.31	事務補助員	主婦
西村 賢太郎	Kentaro Nishimura	2010. 5. 1 -2011. 8.31	技術補助員	熊本大学・生命資源研究支援センター
藤野 弘恵	Hiroe Fujino	2010. 5. 1 -2011. 3.31	技術補助員	主婦
丸目 愛	Ai Marume	2010.10. 1 -2011. 3.31	技術補助員	熊本大学・生命資源研究支援センター



勝

1. 肝臓発生における肝組織形成

肝臓は脊椎動物の代謝中心であり、炭水化物代謝や解毒に必要な様々な代謝酵素群を発現している。肝臓はその機能を効率よく発揮するためには、複数の分化細胞群（肝実質細胞、胆管上皮細胞、類洞内皮細胞など）によって構成された肝組織を保持している（図 1）。



図 1. 肝臓組織の微細構造。

この組織は胚性前駆細胞群（肝芽細胞、原始類洞内皮細胞、横中隔間充織細胞）間の相互作用を経て形成される（図 2）。しかしその組織形成の分子機構はほとんど明らかにされていない。この分子機構を明らかにするために、我々はこれまでに発生初期の肝臓で発現する遺伝子群を探求してきた。そのうち、静脈管内皮で発現する Neurturin が肝芽細胞の移動に、原始類洞壁で発現する Wnt9a が肝芽細胞の増殖に必要であることを明らかにした。

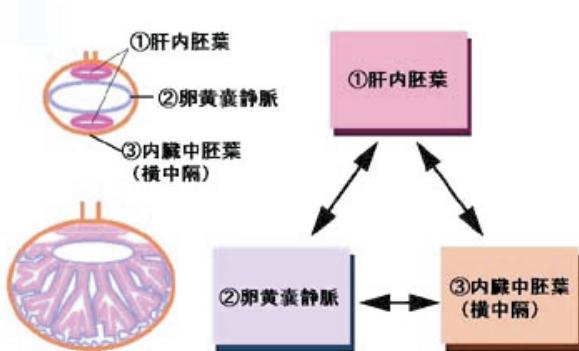


図 2. 発生肝臓における 3 種の胚性前駆細胞間の相互作用。

2. 肝芽の近-遠軸に沿ったパターン形成

肝芽はその近-遠軸に沿って腹側臍芽、肝外胆管、胆嚢、肝臓本体を生じる（図 3）。この軸に沿った規則的な器官配置は脊椎動物でよく保存されている。このパターン形成には、領域特異的に発現する転写制御因子群と、それらの領域特異的な発現を制御するローカルオーガナイザーが関与することが示唆されている。我々はこれまでに、腹側臍芽、肝外胆管、胆嚢、肝臓本体において領域特異的に発現する遺伝子マーカーを探索し、同定してきた。このうち、肝臓本体で発現する Id3 について機能解析を行い、Id3 が肝芽細胞の増殖と分化に必要であることを明らかにした。

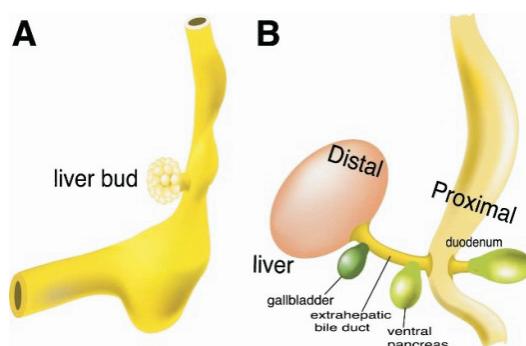


図 3. (A) 横中隔へ侵入する肝芽。(B) 発生肝芽の近-遠軸に沿ったパターン形成

1. Histogenesis in the developing chick liver

The liver is the metabolic center of vertebrates and expresses various metabolic enzymes for carbohydrate metabolism and detoxification. In order to perform its functions efficiently, the liver possesses a hepatic tissue composed of hepatic parenchymal cells, biliary epithelial cells, and sinusoidal endothelial cells (Fig.1A). This structure is organized by intercellular interactions between the embryonic progenitor cells, hepatoblasts, primary sinusoidal cells, and mesenchymal cells from the septum transversum (Fig.1B). However, the molecular mechanisms of early liver histogenesis are still unclear. In order to identify and characterize these molecular mechanisms, we have screened the developing chick liver for genes that are expressed during this developmental period. Among these genes, we

revealed that Neurturin expressed in the endothelium of the ductus venosus is required for migration, and that Wnt9a expressed in the sinusoidal wall is required for proliferation of hepatoblasts.

2. Proximo-distal patterning of the liver bud

The liver bud gives rise to the ventral pancreatic bud, the extrahepatic duct, the gallbladder and the liver proper along the proximo-distal axis. This pattern of organ development along the proximo-distal axis of the liver bud is conserved in vertebrates. This patterning involves both region-specific transcription factors and local organizers that control the region-specific expression of the transcription factors. We have identified marker genes expressed in a region-specific manner in the ventral pancreas, the extrahepatic bile duct and the liver proper. We found that Id3 is expressed in the liver proper and is required for proliferation of hepatoblasts in the developing chick liver.

論文目録 Publications

1. Matsumoto, K., Miki, R., Nakayama, M., Tatsumi, N., and Yokouchi, Y. Wnt9a secreted from the walls of hepatic sinusoids is essential for morphogenesis, proliferation, and glycogen accumulation of chick hepatic epithelium. *Dev. Biol.* 319, 234-247, 2008.
2. Niki, D., Katsu, K., and Yokouchi, Y. Ontogeny of angiopoietin-like, e protein 1, 2, 3, 4, 5, and 7 genes during chick embryonic development. *Dev. Growth Differ.* 51, 821-831, 2009.
3. Chi, L., Saarela, U., Railo, A., Prunskaitė-Hyyryläinen, R., Skovorodkin, I., Anthony, S., Katsu, K., Liu, Y., Shan, J., Salgueiro, A. M., Belo, J. A., Davies, J., Yokouchi, Y., and Vainio, S. J. A Secreted BMP Antagonist, Cer1, Fine Tunes the Spatial Organization of the Ureteric Bud Tree during Mouse Kidney Development. *PlosONE* 6, E27676, 2011.
4. Katsu, K., Tokumori, D., Tatsumi, N., Suzuki, A., and Yokouchi, Y. BMP inhibition by DAN in Hensen's node is a critical step for the establishment of left-right asymmetry in the chick embryo. *Dev. Biol.* 363, 15-26, 2012.

学会発表目録 Meeting Presentations

1. Katsu, K. and Yokouchi, Y. Moderate suppression of BMP signaling is sufficient for *Nodal* expression during the left-right axis formation in chick embryo. OIST Workshop "Gradients and Signalling: from chemotaxis to development", 17-21 Nobember, 2008, Okinawa.
2. Katsu, K. and Yokouchi, Y. Moderate suppression of BMP signaling is sufficient for *Nodal* expression during the left-right axis formation in chick embryo. 第41回日本発生生物学会大会, 5月28日-30日, 2008, 徳島
3. Niki, D., Matsumoto, K., Katsu, K. and Yokouchi, Y. Functional analysis of Angptl3 in the chick liver development. 第41回日本発生生物学会大会, 5月28日-30日, 2008, 徳島
4. 勝 賢二郎, 横内 裕二. ニワトリ胚耳胞における DAN の発現制御. 第114回日本解剖学会総会・全国学術集会, 3月28日-30日, 2009, 岡山
5. 仁木 大輔, 勝 賢二郎, 横内 裕二. Roles of hepatoblasts for sinusoidal endothelial cell development in the chick embryo. 第32回日本分子生物学会年会, 12月9日-12日, 2009, 横浜
6. Katsu, K. and Yokouchi, Y. Differential requirement of BMP signaling for *Nodal* expression during left-right axis formation in the chick embryo. 第42回日本発生生物学会大会, 5月28日-31日, 2009, 新潟
7. Niki, D., Katsu, K. and Yokouchi, Y. Roles of hepatoblasts for hepatic sinusoidal cell development in the chick embryo. 第42回日本発生生物学会大会, 5月28日-31日, 2009, 新潟
8. Fujie, Y., Tatsumi, N., Katsu, K. and Yokouchi, Y. Regulatory mechanism of epithelial-to-mesenchymal transition of epithelial hepatoblasts in the developing chick embryo. 第42回日本発生生物学会大会, 5月28日-31日, 2009, 新潟
9. Katsu, K., Yamanishi, T. and Yokouchi, Y. Regulation of DAN expression in the otic vesicle of the chick embryo. 第43回日本発生生物学会年会, 6月20日-23日, 2010, 京都
10. Katsu, K. and Yokouchi, Y. Expression patterns of transcription factors in the chick developing spleen. 第88回日本生理学会大会・第116回日本解剖学会総会・全国学術集会合同大会, 3月28日-30日, 2011, 横浜

11. 勝 賢二郎、辰巳徳史、仁木大輔、横内裕二,
脾臓形成を制御する遺伝子ネットワークの
同定とその作用機序, 第 117 回日本解剖學
会総会・全国学術集会, 3月 26 日-28 日, 2012,
甲府