

研究種目： 若手研究 (B)
 研究期間： 2007 ～ 2008
 課題番号： 19770114
 研究課題名 (和文) セロトニンの新しい生理活性能の検討
 研究課題名 (英文) Analysis of the potential function of serotonin
 研究代表者
 福元 隆浩 (FUKUMOTO TAKAIRO)
 北海道大学 遺伝子病制御研究所 助教
 研究者番号： 50433024

研究成果の概要：

神経伝達物質として詳しく理解されているセロトニンが、生物の初期発生過程および各臓器形成、さらにはその機能維持に積極的に関与している事を明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,100,000	0	2,100,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	390,000	3,790,000

研究分野： 生物学

科研費の分科・細目： 生物化学・機能生物化学

キーワード： ホルモン、生理活性物質、セロトニン

1. 研究開始当初の背景

“ヒトの背骨は何故からだの中心に形成されるのか？”は、発生生物学において基本的問題の一つである。前後軸、背腹軸および左右軸の3軸により表現される生物の形は、この中心軸が規定されて初めて定義することが可能になる(図1)。脊椎動物の背骨の様に実在する組織で中心軸形成を考察できる場合がある一方、放射相称動物や植物における仮定上の軸を規定する場合もある。動植物の形作りを考察するいずれの過程でも、体の中心軸は無意識/意識的に関わらず規定される必要がある。つまり、中心軸の規定機構は、体の形作りを考察す

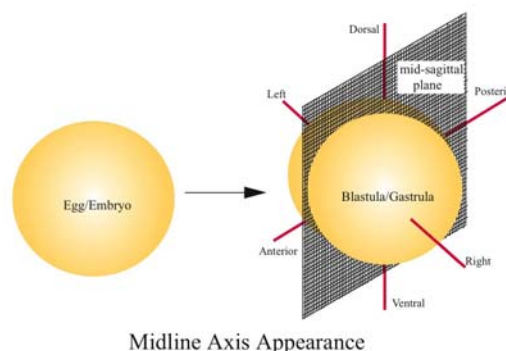


図1

る上で必須かつ根幹をなす要因である。しかし、解剖学的知見が豊富であるにも関わらず、その機構の理解は極めて貧弱である。概念上

の中心軸は、解剖学的に5段階で規定される。1)胚組織と胚外組織が受精卵内で区別される。2)胚組織での形態変化が始まる。3)位置特異的な組織形成が初期胚全体で始まる。4)中心軸の規定予 positioning の組織構造が形成される。5)中心軸が解剖学上規定される。各段階は、組織間の相互作用ならびに誘導因子によって制御される。現在幾つのシグナル機構がこれら段階を理解するために提唱されているが、本研究ではセロトニンシグナルに注目し、“中心軸はどのように規定されるのか？”の理解を目指す。この生物学上の基本定義を理解する過程において、遺伝子/タンパク質レベルではなくセロトニンという小分子で検討する本研究は独自性があり、新しい見解が期待される。中心軸の規定は継続的な前後/左右軸形成の基本であり、他の研究分野への影響も多大である。また、どの動植物も中心軸を有していることから、本研究が科学の一般原理の理解へと飛躍する事が期待できる。さらに、これら一連の成果が、奇形児や胎児欠損等、人間の重篤疾患の機構理解を将来的にもたらす事を願う。

2. 研究の目的

ヒトの背骨はなぜ体の真ん中にあるのであろう？我々は概して当たり前の事として受け入れられている現象に注目した。この現象は、背骨のように実在する物では明きからに、また円形動植物に置いても中心軸の形成はどのようになっているか、という、生物学的に重要な歴史的疑問である(図1)。機構が理解できれば、ヒトでは奇形児治療法確立に向けて動ける為、中心軸の機構理解は生物学的にも社会的にも大きな意味をなす。さらに、神経伝達物質としてのセロトニンの機能ではなく、一般生命現象に関与している事を証明できれば、生命科学の発展に大きく貢献できると考えた。

セロトニンシグナルが初期発生過程に関与することは、幾つものモデル動物で示唆されている。従来脳神経科学の分野で明らかにされた神経伝達因子としての機能が、細胞分化等の基本的発生過程をも調節しているか否かどうかが契機として明らかにされてきた。例えば、セロトニンシグナルが遮断されたウニ受精卵では第一細胞分割が途中で停止するが、遮断解除により細胞分割が再開される。また、マウス初期胚でセロトニン受容体の機能を阻害すると、マウスの頭蓋および心臓形成不全が誘導される。さらに、ニワトリとカエル両初期胚を用いた実験において、我々はセロトニンシグナルが左右非対称形成に影響を与えることを

昨年明らかにした。最近では、5-HTの細胞内濃度変化ならびに局在変化が初期発生過程に関与する事を示唆する結果を我々は得ている(未発表)。これら結果は、さらに異なる生物でも確認されはじめ、我々だけではなくいくつかのグループが実験事実を蓄積し始めている。またドイツのグループにより、マウスのES細胞に5-HTの代謝関連酵素が発現している事が最近明らかにされ、我々の結果との相関が強く期待される。これら一連の研究成果は、セロトニン特異的受容体を介したシグナル伝達解析に依存した現象理解とは異なり、セロトニン発見当時に記述されたセロトニン自身の生理活性物質能を再認識するものであるだけでなく、セロトニンの生理活性物質としての新しい機能を探索できることが期待できる。

3. 研究の方法

ニワトリとメダカ初期胚を用い、中心軸形成におけるセロトニンの役割を検討した。古来100年にも及ぶ中心軸の規定機構に関する研究は、現在までに大きく3つの仮説に分類されているが、結論は未だに出ておらず、その理解は未熟のままである。(図2)

Proposed models for the origin of the primitive streak precursor

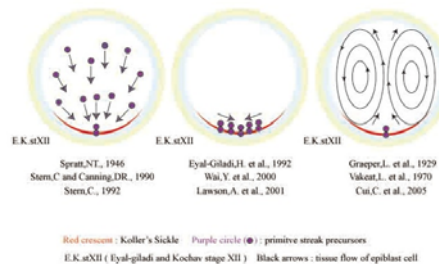


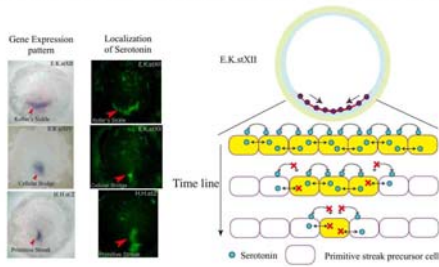
図2

我々はこれまでの研究結果ならびに三つのこれら結果より、独自のモデルをセロトニンを中心に提唱しており、上記のようにニワトリとメダカ初期胚を用いて同類の結果を得ている(図3)。

研究手法としては引き続き、遺伝子および関連分子の発現の詳細を検討するだけでなく、分子等の遺伝子発現による人工的獲得機能の解析、他方、人工的分子欠損状態での解析に集中する。さらには、これら解析の延長線上に於いて、新規細胞接着分子を同定するに至り、マウスおよびラットの生殖細胞を用いた生殖細胞の性中過程の研究を開始した。また、がん転移にもセロトニンおよび新規分子群が関与している事も判明したので、培養細胞を用いたがん転移に関する研究も開始

した。

Potential model for the positional information of the midline



This process may be regulated under the synthesis/metabolism system of serotonin

Instructive cue or Result ?

図 3

4. 研究成果

この研究期間で顕著な成果としては、セロトニンの分泌場所および局在変化を制御している新規細胞接着分子を同定した事である。現在投稿中であり、今後はその詳細を検討する。また、予想通り、セロトニンは生物の形態形成過程に於いて重要な役割を担っている事が証明できたので、これら成果も現在の投稿中である。特に、ニワトリ初期胚を用いた実験に於いて、セロトニンの分泌量は、中心軸形成時期に呼応して著しく増加する事が明らかになった (図 4)

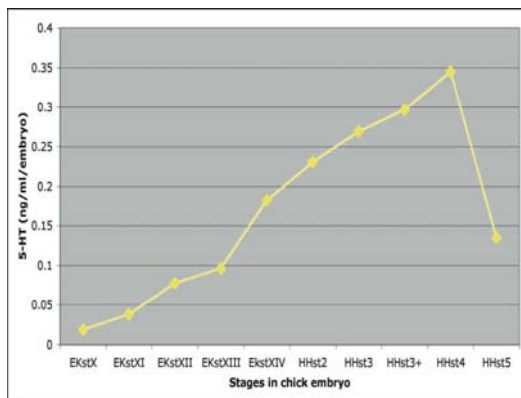


図 4

この結果はメダカでも同類の結果が出ており、セロトニンが中心軸規定に関与している事が種間で保存されている可能性を大いに示唆できた。これを支持する結果としても、ニワトリ初期胚でのセロトニンの局在変化同様に、メダカ初期胚においてもセロトニンは中心軸規定領域に特異的な局在を見せた (図 5、6)。

図 5

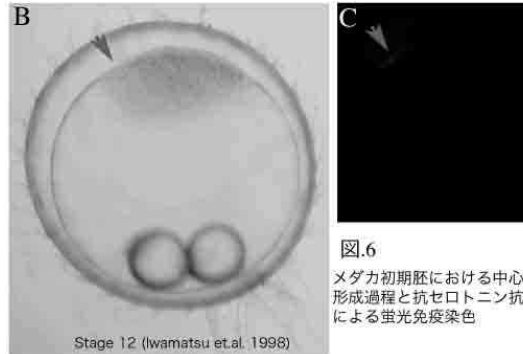
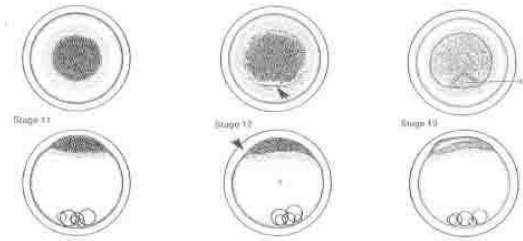


図.6
メダカ初期胚における中心軸形成過程と抗セロトニン抗体による蛍光免疫染色

現在はこれらの詳細な分子機構の解析を行っており、近日中に論文を投稿できると確信している。

他方、本研究より得られた結果から、他の生命現象にも我々の考えている仮説が適応できる事例が幾つも見られるようになって来た。特に生殖細胞に於いて、未熟卵胞が成熟する過程に於いてセロトニンが重要な役割を担っていることが予想される。未成熟卵胞にセロトニンを添加すると、その成熟スピードが著しく早まり、セロトニン抗体を添加すると成熟が極めて遅延する事が明になった。これら結果より、生殖細胞に於ける

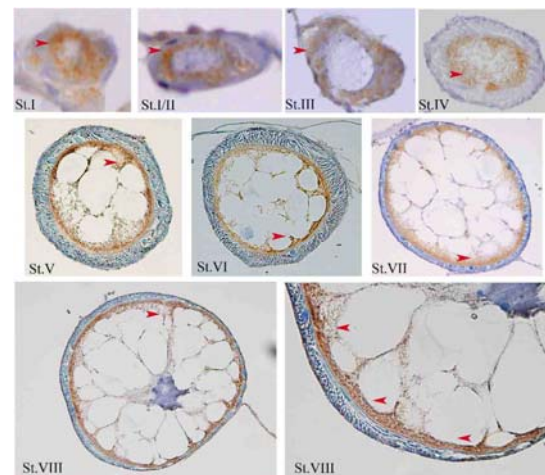


図 7

セロトニンの局在変化を確認したのが下の図になる。この実験は、メダカの卵胞 (図 7) とマウスの卵胞 (図 8) を用いた。

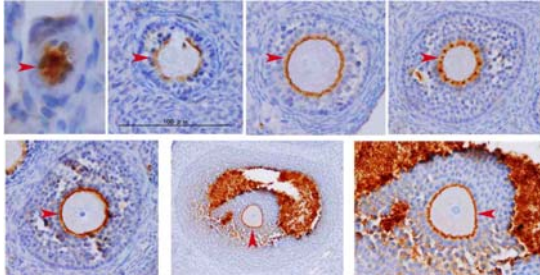


図 8

メダカおよびマウス共に、始原卵胞からセロトニンの局在が認められるだけでなく、極めて限局した発現を見せた。これらは、成熟過程にセロトニンシグナルが甘藷している事を強く示唆する物であり、今後の結果が期待できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 2 件)

- 1 : 福元隆浩、セロトニンシグナル関連分子のニワトリ初期発生段階における発現様式、日本動物学会、2007年9月22日、弘前大学 (青森県)
- 2 : 福元 隆浩、メダカ初期胚および臓器におけるセロトニンのダイナミックな局在変化、日本小型魚類研究会、2007年9月17日、東京大学 (東京都)

6. 研究組織 :

(1) 研究代表者 :

北海道大学・遺伝子病制御研究所・助教
福元 隆浩 (FUKUMOTO TAKAHIRO)
研究者番号 : 5 0 4 3 3 0 2 4

(2) 研究代表者 :

なし
研究者番号 :

(3) 研究代表者 :

なし
研究者番号 :