

## なぜ胆管は門脈の隣にだけあるのか？ ～特異な細胞と組織内の均一性のせめぎあい～

受精卵という一つの細胞から私たちの体がつくられていく途中では、複数の種類の細胞になり得る未分化な細胞集団から分化した細胞が規則的に配列します。この過程で重要な働きをするのが、細胞膜タンパクである Delta と Notch による細胞間の情報伝達経路です。気管上皮では、この Delta-Notch シグナル経路により、Notch シグナルの高い細胞と低い細胞が空間的に交互に配列します。他方、肝臓の発生においては、高い Notch シグナルを持つ細胞が胆管になることが分かっていますが、多くの動物種で胆管は門脈の隣にだけ存在し、交互には配置していません。

本研究では、既に提唱された数理モデルを使って、このシグナル経路が交互配置と片側配置の相異なる二つの状態をつくり出す仕組みを調べました。

四角形の細胞の並ぶ仮想空間を設定し、初めに門脈細胞のない状態でパラメータを変化させて Notch シグナルの空間分布を調べました。この時、それぞれの細胞の Notch シグナル強度が不均一になって安定する場合と、均一になって安定する場合があることを確かめました。

次に、Delta を多く持つ門脈細胞をそれぞれの場合の仮想空間に置いたと想定し、Notch シグナルの空間分布を調べました。Notch シグナルが不均一になって安定する場合には、Notch シグナルの高い細胞と低い細胞が散在したのに対し、均一になって安定する場合には Notch シグナルの高い細胞が門脈細胞の隣にだけできました。従来提唱されていた Notch シグナルの空間分布は前者に似ており、今回解析した胆管分化パターンは後者に似ていました。

この結果は、胆管の形成など限局した空間での分化誘導には、門脈細胞のような特異な細胞の存在に加え、Notch シグナルが均一になって安定する状況も重要である可能性を示しています。本研究成果は、将来的に三次元人工臓器の作製において自在に細胞を配置するための手掛かりになる可能性があります。

### 研究代表者

筑波大学医学医療系

高橋 智 教授

## 研究の背景

臓器が機能するためにはその内部構造が合目的に構築されていることが必要です。例えば肝臓の場合だと、血中の有害物質を排出する胆汁を効率的に集めて小腸に注ぐうえで、胆管<sup>注1)</sup>が門脈<sup>注2)</sup>に沿って走ることは重要です。そして、胆管がつくられるときには Delta-Notch シグナル経路<sup>注3)</sup>が必須であることが知られています。具体的には、門脈の細胞が細胞膜上のリガンドである Delta を強発現し、隣接する細胞の Notch 受容体と結合することで強い Notch シグナルが生じ、隣接細胞の胆管細胞への分化が誘導されます。

従来は、気管上皮に代表されるように、Delta-Notch シグナル経路は Notch シグナルの多寡に応じた二種類の分化細胞が空間的に交互に配列するのに重要であることが強調されてきました。しかし、胆管は門脈の隣にだけ存在します。本研究では、門脈のように分化細胞が周囲に局限しているか、気管上皮のように交互に配列しているかに着目し、一つのシグナル伝達経路が対照的な空間配列をつくり出す仕組みを、既存の数値モデルを使って検討しました。

## 研究内容と成果

本研究では仮想的に四角形の細胞が並ぶ空間を設定し、全ての細胞が Delta と Notch の両方を発現する状況を考えました。その上で、それぞれの細胞における Notch シグナルの量を、数値モデルに当てはめて見積もりました。初めに、Delta を強発現する特異な細胞（門脈細胞）がない場合を考え、パラメータ条件依存的に、細胞ごとに Notch シグナルが不均一になって安定する場合（参考図の 1 列目）と Notch シグナルが均一になって安定する場合（参考図の 3 列目）が存在することを確かめました。

次に、細胞ごとに Notch シグナルが不均一になって安定する場合と均一になって安定する場合のそれぞれにおいて、Delta を強発現する門脈細胞を仮想空間上に配置して同様の解析を行いました。すると、前者の場合には Notch シグナルの強い細胞が散在した（参考図の 2 列目）のに対し、後者の場合には門脈に接する領域でのみ Notch シグナルの強い細胞が出現しました（参考図の 4 列目）。

この結果は、Delta-Notch シグナル経路という単一のシグナル経路が、交互配列と門脈周囲限局性配列の両方を実現し得ることを示唆しています。特に後者の場合には、従来提唱されてきた不均一になって安定する作用とは逆のパラメータ条件（すなわち Notch シグナルが均一になろうとする条件）が必要である可能性を提唱しており、そのことが本研究の新規性です。

## 今後の展開

将来の医療技術として期待されている人工臓器においても、自然な臓器と同様に、内部の精密な構築は重要と考えられます。Delta-Notch シグナル経路は肝臓のみならず、腎臓や膵臓などさまざまな発生過程への関与が示唆されています。本研究の知見は、さまざまな人工臓器の中で自由自在に分化細胞を配列するための手掛かりになる可能性を秘めています。

## 参考図

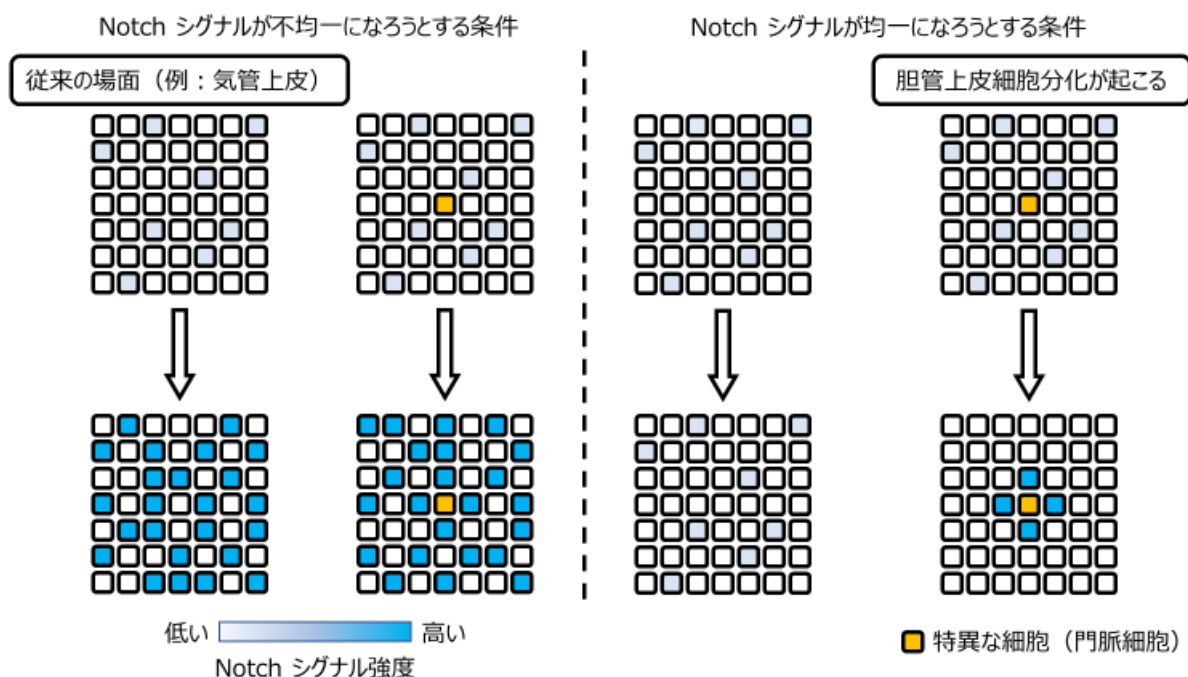


図 本研究の結果のまとめ

細胞間の Notch シグナルが不均一になって安定する場合を点線の左側に、それとは対照的に均一になって安定する場合を点線の右側に提示しました。1 列目と 3 列目は門脈のない場合を、2 列目と 4 列目は門脈のある場合です。従来の「ごま塩状」空間配列は 1 列目に、胆管分化のように空間的に限局した配列は 4 列目に相当します。

## 用語解説

### 注 1) 胆管

肝臓の中で、肝細胞がつくる胆汁を集めて小腸に運ぶ管のこと。この管の内壁をつくる細胞を胆管上皮細胞と言う。

### 注 2) 門脈

消化管からの静脈血を集めて肝臓に運ぶ静脈。肝臓に入る部分から胆管とともに徐々に枝を出して細くなり、類洞と呼ばれる毛細血管になる。肝臓ができる過程では、門脈を構成する細胞が多量の Delta を発現することで、その周囲に胆管上皮を誘導する。

### 注 3) Delta-Notch シグナル経路

相対する細胞膜上のタンパクの Delta と Notch がそれぞれリガンドと受容体として結合し、Notch 側の細胞において胆管などの細胞分化を誘導する情報伝達経路。「ごま塩状」と表現されるような、二種類の細胞が交互に並ぶ空間配列を実現する経路として知られている。

## 研究資金

本研究は、科研費 (19H00966、20K15775) の支援により行われました。

### 掲載論文

- 【題 名】 Mathematical analysis of the effect of portal vein cells on biliary epithelial cell differentiation through the Delta-Notch signaling pathway.  
(Delta-Notch シグナル経路上で門脈細胞が胆管上皮細胞分化に与える影響の数理解析)
- 【著者名】 Masaharu Yoshihara, Teppei Nishino, Manoj Kumar Yadav, Akihiro Kuno, Takeshi Nagata, Hiroyasu Ando, Satoru Takahashi
- 【掲載誌】 BMC Research Notes
- 【掲載日】 2021 年 6 月 29 日
- 【DOI】 10.1186/s13104-021-05656-y

### 問い合わせ先

【研究に関すること】

高橋 智 (たかはし さとる)

筑波大学医学医療系 教授

URL: <https://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000001614>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: [kohositu@un.tsukuba.ac.jp](mailto:kohositu@un.tsukuba.ac.jp)