【解説】

増殖と分化の調節を行なうヘッジホグシグナル伝達系

牧野 茂^{*1}, 城石俊彦^{*2}

ヘッジホグ (Hedgehog) は、マウス形態形成に非常に重要な役割を果たすシグナル分子ファミリーの一つで、四肢や神経管の形成においては、モルフォゲンの有力な候補分子として精力的に解析が進められてきた。さらに近年、細胞の運命決定に関わる機能の他に、ヘッジホグシグナル伝達系が細胞増殖をポジティブに制御している可能性が示唆されてきた。本稿では、発生過程におけるヘッジホグシグナル伝達系の細胞分化や、増殖調節における機能について概説する。

哺乳動物の複雑な体は、厳密な細胞の増殖調節と分化制御のもと、精巧に作り上げられていく。この過程は、体の特定の位置に形成されるシグナル中心から分泌される分子によって支配され、周囲の細胞は増殖や分化の運命を決定づけられる。シグナル分子は、比較的少数のタンパク質のファミリー (Fgf, Bmp, Wnt, Egf など) からなり、近年、それらの遺伝子の突然変異マウスを用いた解析から、器官や組織形成におけるシグナル分子の機能が明らかにされつつある。

ヘッジホグ (Hh) は分泌性シグナル分子の一つで、ショウジョウバエの体軸形成に異常を示す突然変異体の原因遺伝子として、1992年に同定された^(1,2)。多くの遺伝学的な解析から、Hhは、ごく近傍の細胞へシグナルを伝達する場合 (short-range) と、比較的離れた細胞にまでシグナルを伝達する場合 (long-range) の2つの様式があることが明らかにされている。幼虫の体軸形成においてHhは、short-rangeなシグナル分子として働く。各体節の後方境界に位置する細胞はHhを発現し、前後の隣接する細胞で受容される。さらに、Hhを受容した細胞から2次的なシグナル分子が分泌されることで、各セグメント内の前後軸に沿った位置価が決定され、特異的な剛毛のパターンが形成される。また翅原基においては、long-rangeなモルフォゲンとして働く。後方領域の細胞から分泌されたHhは、前後領域境界上の10細胞にわたって濃度勾配を形成する。境界上の細胞はHh濃度依存的に異なった遺伝子を発現し、それらの遺伝子の組合せや濃度によって、翅の前後軸に沿った位置価が決定されていく。

ショウジョウバエでは *hh* 遺伝子は1つであるのに対し、哺乳類では Sonic hedgehog (*Shh*), Indian hedgehog (*Ihh*), Desert hedgehog (*Dhh*) という3

Control of Growth and Differentiation by Hedgehog Signaling Pathway

^{*1}Shigeru MAKINO, ^{*2}Toshihiko SHIROISHI, ^{*1}国立遺伝学研究所(現 The Hospital for Sick Children, Canada),

^{*2}国立遺伝学研究所

つの *hh* ホモログが同定されている。この中で、最も詳細に調べられているのが *Shh* であり、後述するような四肢の前後軸の決定や、神経管の背腹軸の決定の他にも、肺、歯、腸など多くの臓器の形態形成に重要な役割を果たすことが明らかになっている。

四肢形態形成

マウスやニワトリ胚の四肢は、前後軸、遠近軸、背腹軸の3次元的な軸に沿って、協調的に形成される。ニワトリ胚肢芽後端部の中胚葉細胞を宿主胚肢芽前部に移植すると、前側の位置値をもった指を中心とした鏡像対称型の肢が形成される(図1-A)⁽³⁾。このような活性をもった中胚葉細胞群はZPA (zone of polarizing activity) と呼ばれ、*Shh* 発現領域がZPAと一致することから、*Shh* タンパク質はZPA活性の本体であると考え

られている。また、肢芽遠位部の特徴的な上皮構造はAER (apical ectodermal ridge) と呼ばれ、ニワトリ胚肢芽でAERを除くと肢の遠位部構造が欠失することから⁽⁴⁾、AERは遠近軸に沿った肢芽発生の調節を行っているとされる。さらに、AERでは複数の*Fgf* 遺伝子が発現しており、Fgf タンパク質を含ませたビーズを移植することによって除去したAERの働きが回復するため、AERの本体はFgf タンパク質であると考えられている⁽⁵⁾。このFgf タンパク質は、AER直下の未分化中胚葉組織 (progress zone) の増殖調節を介して、肢芽の伸長に寄与している。

一方、マウスにおける四肢形態形成のメカニズムは、主に軸前側多指症を示す突然変異体を用いて研究されてきた。*Rim4* 突然変異は、軸前側(親指側)に第二指を中心とした鏡像対称型の過剰指を形成する優性の突然変異である。肢芽形成期における*Shh* の発現を調べると、

図1 ■ 肢芽の軟骨パターンと遺伝子の発現調節のモデル

(A)上：ニワトリ前肢肢芽の後方領域には前後軸を決定するZPAが、遠位部外胚葉には遠近軸を決定するAERが形成される。正常なニワトリ前肢は3本の指をもつ。下：ZPA領域を宿主胚肢芽の前部に移植すると、軸前側に鏡像対称型の過剰指が形成される。
(B)上：(左)マウス胚肢芽においても、*Shh*はZPA領域で発現される。(中)後肢は5本の指をもつ。(右)後肢足根骨の写真。下：(左)*Rim4*マウス突然変異において、*Shh*は正常な後方の発現に加え、前部においても異所的に発現される(矢じり)。(中)正常な第一指には関節が2つ存在するが、軸前側に形成された過剰指(図中*)には関節が3つ存在することから、これらの過剰指は、第二指や第三指のアイデンティティーを獲得したと考えられる。(右)過剰指の足根骨は、第二指を中心とした鏡像対称型のパターンを示す。
(C)：マウス胚肢芽形成におけるシグナル伝達カスケードの模式図。詳細は本文参照。

ZPA の正常な発現に加え、前端部でも異所的な発現が観察される(図 1-B)⁽⁶⁾。この結果より、*Rim4* 突然変異マウスは、肢芽前端部に異所的な *Shh* が発現し、肢芽前側が後側の極性に変化したことにより、鏡像対称型の過剰指が形成されるものと考えられている。一方、*Shh* ノックアウトマウスでは、第一指を除いた四肢の遠位部構造が完全に欠失する^(7,8)。これらの結果より、第一指を除いたすべての指と正常な前後軸の形成に、*Shh* が必須であることが明らかにされた。しかし、指のそれぞれのアイデンティティーが、*Shh* の濃度に依存して決定されるかどうかは明らかではなく、たとえば骨形成因子である BMP タンパク質も、肢芽の極性の決定に重要な役割を果たしていることが明らかにされている。

マウスにおける前後軸と遠近軸形成の関連性については、limb deformity (*ld*) 突然変異を用いて研究が進められてきた。*ld* は、ZPA と AER の形成異常を原因として、腕長の短縮、指の欠失や融合など、前後軸、遠近軸両方の形成異常を示す。原因遺伝子は、機能が明らかになっていない Formin (*Fmn*) 遺伝子で、*ld* 肢芽の一部分をニワトリ胚肢芽に移植する実験から、*ld* の AER は正常な機能を有している一方、中胚葉に異常をひき起こす原因があることが明らかにされた⁽⁹⁾。

Zuniga らは、*Fmn* を含めた複数の遺伝子を発現する培養細胞を *ld* 胚肢芽に移植し、ZPA と AER 間のクロストークに関わる遺伝子のカスケードを明らかにした(図 1-C)。肢芽後端部の ZPA で *Shh* が発現、分泌され、ZPA の近傍に存在する細胞が *Shh* タンパク質を受容する。その細胞は *Fmn* を発現し、さらに BMP タンパク質のインヒビター Gremlin (*Gre*) を発現する。BMP タンパク質は、AER における *Fgf4* 発現を抑制することが知られているので、*Gre* タンパク質が *Bmp* 活性を阻

害する結果、AER における *Fgf4* 発現が活性化される。つまり、ZPA における *Shh* の発現により、*Fmn*、*Gre* を介して、AER における *Fgf4* の発現が維持される。また、ニワトリ胚肢芽において、AER における *Fgf4* の発現は、ZPA の *Shh* の発現維持に必要であることが強く示唆されていたが、Zuniga らもマウス胚肢芽で同様の結果を得た。つまり、ZPA と AER の間には、複数の遺伝子を介して互いに活性を維持し合う、正のフィードバック機構が存在することが明らかとなった⁽¹⁰⁾。

近年、*Fgf4* の肢芽特異的ノックアウトマウスが作製されたが、肢芽における形態異常や遺伝子の発現異常は観察されていない⁽¹¹⁾。一方、*Fgf8* の肢芽特異的ノックアウトマウスでは、ZPA における *Shh* の発現が維持されない⁽¹²⁾。また、*Shh* ノックアウトマウスでは *Fgf8* 発現に異常はみられないが、*Fgf4*、9、17 の発現が消失する。以上の結果から、AER では *Fgf4* や *Fgf8* を含む複数の *Fgf* 遺伝子が発現し、ZPA との正のフィードバックループを形成していると考えられる。

神経管の背腹軸形成

神経管の形態形成についても、ヘッジホグシグナル伝達系が中心的な役割を果たすことが知られている⁽¹³⁾。神経管は、肥厚した上皮性の外胚葉細胞が神経溝を作りながら隆起し、正中線で神経褶が融合することにより形成される。初期の過程において *Shh* は、神経外胚葉の直下に存在する脊索で発現し、神経板の正中線を底板に誘導する。さらに、底板から分泌される *Shh* タンパク質によって、運動神経や介在神経が神経管腹側に領域特異的に誘導される(図 2-A)。

Jessell のグループは、摘出したマウス胚の神経板を

図 2 ■ 神経管の背腹軸形成のモデル

(A)：脊索から分泌される高濃度の *Shh* により、神経板の正中線上の細胞が底板へ誘導を受ける。さらに、脊索、底板からの *Shh* タンパク質により、神経管腹側半分領域がパターンングを受ける。*Shh* の発現を黒塗りで示した。
(B)：(左)神経管では、腹側から順に、V3 介在神経、運動神経(MN)、V2～V0 介在神経が誘導される。(右)Jessell らのデータを改変。4 nM の *Shh* タンパク質により V3 介在神経が誘導され、3 nM では運動神経が、2.0～0.5 nM では V2～V0 介在神経が誘導される⁽²⁷⁾。このように、神経管腹側の神経細胞は、*Shh* の濃度依存的、分布領域特異的に誘導される。

図 3 ■ ヘッジホグシグナル伝達系のモデル

Shh-N と Ptc の結合を便宜的に示した。Shh-N に結合したコレステロールと、Ptc の SSD (sterol-sensing domain) が何らかの相互作用をもっているかどうかは不明である。しかし、コレステロールが結合していない Shh-N も、Ptc との結合活性を含めたすべての生物学的活性を有していることから、Shh-N のコレステロールと Ptc の SSD は直接相互作用していない可能性が高い。マウスにおいては、Smo より下流のシグナル伝達機構は不明な点が多い。しかし、少なくとも Shh を受容した細胞では、*ptc* や *Gli1* の転写が活性化されることが明らかとなっている。

様々な濃度の Shh タンパク質に曝すと、濃度依存的に異なった神経細胞に分化していくこと、そしてその濃度依存性と分化していく細胞集団は、実際の個体発生における配列と一致することを示した(図2-B)⁽¹⁴⁾。さらに近年、Gritli-Linde らは、Shh タンパク質が神経管腹側領域へ局在していることを可視化するのに成功した⁽¹⁵⁾。以上のことから、神経管腹側領域において Shh が、濃度依存的に領域特異的な神経細胞を誘導するモルフォゲンとして機能していることが明らかにされた。

細胞間のヘッジホグシグナル伝達機構

ここまで述べてきたように、組織、器官形成レベルでの Shh タンパク質の機能は明らかになりつつあるが、分子レベルでの細胞間、細胞内のヘッジホグシグナル伝達のメカニズムは不明な点が多い。ショウジョウバエの遺伝学的解析から、ヘッジホグシグナル伝達には、*patched* (*ptc*) と *Smoothed* (*Smo*) の2つの遺伝子に関わるというモデルが提唱された。Hh が存在しないとき、Ptc は構成的なシグナル伝達能をもった Smo の活性を抑制し、下流へのシグナル伝達は抑制される。一方、Hh が存在すると、Hh は Ptc の抑制的な活性を阻害し、Smo が活性化され、その結果下流へシグナルが伝達される。また、哺乳類の培養細胞を用いた研究から、分泌された Shh タンパク質は細胞膜上の Ptc と高い親和性をもって結合するが、Smo とは結合しないこと、さらに、Ptc と Smo が細胞膜上で受容体複合体を形成していること

が明らかとなった⁽¹⁶⁾。以上のことから、受容体として働く Ptc と下流へのシグナル伝達を行なう Smo が細胞膜上で複合体を形成し、Shh 存在時には下流へのシグナル伝達が活性化されることが明らかとなった(図3)。

Shh タンパク質は細胞外に分泌されるときに、コレステロールを用いた分子内反応により、シグナル分子である 20,000 Da の N 末端フラグメント (Shh-N) と、26,000 Da の C 末端フラグメントに切断される⁽¹⁷⁾。その際、Shh-N の C 末端にはコレステロールが共有結合で付加され、N 末端はパルミチル基により修飾される。以上のことから、Shh タンパク質は分泌された後、速やかにコレステロール、パルミチル基を通して近くの細胞膜に挿入されるものと考えられている。実際、コレステロールが結合しない Hh-N をショウジョウバエ幼虫の外胚葉で発現させると、正常な Hh-N よりも遠くまで拡散していく⁽¹⁸⁾。また、Hh を受容した細胞では、Ptc 発現が大きく上昇することが知られていたが、Chen と Struhl は、翅原基に Hh 結合活性を欠いた Ptc 発現クローンを導入したところ、Hh はそのクローンの領域を飛び越えて拡散していくことを示した⁽¹⁹⁾。このように Hh タンパク質の働きは、生化学的にも分子生物学的にも拡散距離が非常に狭い範囲に限定されているが、それでは Shh は、どのようにして long-range のパターンニング活性をもったモルフォゲンとして働くのであろうか？

近年、ショウジョウバエでは、一度膜に挿入された Hh を積極的に移動させる機能をもつ *dispatched* (*disp*) 遺伝子や、Hh リガンドの分布に関与する *tout velour*

(*ttv*) 遺伝子が発見された。このような遺伝子の発見から、Hh は自由拡散によって濃度勾配を作るのではなく、様々な膜タンパク質や細胞外マトリックスによって、細胞膜からの離脱や移動が調節されているのかもしれない。また、翅原基の細胞は細胞質の長い突起(cytoneme)を出し、離れた領域で発現されたシグナル分子を輸送する可能性が示された⁽²⁰⁾。つまり、Hh は拡散しなくとも、離れた領域に存在する受容細胞が cytoneme を伸ばして、リガンドを積極的に取に行く可能性が考えられる。マウスにおいては、*ttv* のホモログが同定されており、胚枝芽の細胞が cytoneme をもつことも示されている。一方、*disp* のホモログはマウスでは見いだされておらず、逆に、マウスに存在する Hh 受容体 *Hip* はショウジョウバエには存在しない。したがって、Hh タンパク質の分布を制御する機構は、哺乳動物とショウジョウバエで一部異なっているのかもしれない。

細胞内のヘッジホグシグナル伝達

マウスにおける細胞内のヘッジホグシグナル伝達経路もまた、多くが謎のままであり、ショウジョウバエの研究成果を基にそのモデルが考えられている。前述したように、Ptc と Smo は物理的に結合することや、遺伝学的に相互作用があることは明らかにされているものの、Ptc や Smo の生化学的活性はまったくわかっていない。Ptc には、コレステロールの代謝や輸送に関与する SCAP (sterol regulatory element binding protein cleavage-activating protein), HMG-CoA (hydroxy methylglutaryl-CoA) レダクターゼ, Niemann-Pick C1 (NPC1) タンパク質に共通した sterol-sensing domain (SSD) が存在する⁽²¹⁾。SSD はステロールセンサーとして働くと考えられており、SCAP は SSD を介して、SREBP (sterol regulatory element binding protein) の細胞内局在を調節する。ステロール濃度が低いとき、SCAP は SREBP を粗面小胞体 (ER) からゴルジ体へと輸送し、ゴルジ体に局在するプロテアーゼにより SREBP は核移行できる活性型へとプロセシングされる。Ptc の SSD も同様の機能をもっているとなると、Ptc と Smo の複合体が SSD を通して細胞内の局在調節を受け、Smo 活性が調節されている可能性が考えられる。ショウジョウバエにおいて、SSD に点変異を導入した Ptc はリガンドとの結合に異常は起こらないが、Smo の活性抑制は解除されてしまう。このことから、少なくとも Ptc の SSD は、ヘッジホグシグナル伝達に重要な役割を果たしているようである^(22,23)。

Smo はその 1 次配列から、G タンパク質共役受容体スーパーファミリーに属すると考えられている。構成的に活性化された変異型 Smo 分子は、G タンパク質との共役に必要であると推定されるドメインにミスセンス突然変異が存在する。しかし、実際に Smo が G タンパク質の活性化に関与しているという証拠はほとんどなく、Smo の生化学的活性は未だ謎のままである。

Smo より下流のシグナル伝達は、ショウジョウバエでは、Ci (転写因子, cubitus interruptus) タンパク質の細胞内局在とプロセシングにより調節されている。Hh が存在しないとき、細胞骨格に結合している Ci はプロセシングを受けて核内に移行した後、複数の遺伝子の転写リプレッサーとして機能する。一方、Hh が存在すると、Ci はプロセシングを受けずに核内に移行し、転写アクチベーターとして機能する。Ci の哺乳類ホモログは、3 つの Gli (転写因子, glioblastoma gene products) タンパク質である。それらは少しずつ機能を重複させながら、Ci のアクチベーター型、リプレッサー型の役割を果たすと考えられている。すなわち、Gli1 はアクチベーターとしての機能だけを、Gli2 は両方の機能を、Gli3 は主にリプレッサーとしての役割を果たすものと考えられている。また、発現領域もそのような *Gli* 遺伝子群の機能を支持しており、Gli1 は Shh 発現領域の近傍で、Gli3 は離れた領域、たとえば肢芽では前側、神経管では背側で発現が観察される。

hypomorph な突然変異体の利用

前述したような、*in vivo* におけるヘッジホグシグナル伝達系の機能解析の多くは、*Shh* や *ptc* のノックアウトマウスやトランスジェニックマウスを用いて進められてきた。*Shh* ノックアウトマウスは、左右に一对存在する大脳半球や顔面の構造物が正中線上で融合し、特徴的な一つ目となった cyclopia の表現型を示す⁽⁷⁾。また、発生中の神経管では、正常胚において腹側で誘導される遺伝子の発現が消失し、神経管全体を通して通常背側で発現する遺伝子が腹側で発現ようになる。さらに、第一指を除いた指が欠失し、腕は非常に短くなる。一方、*ptc* ノックアウトマウスは、*Shh* ノックアウトマウスと逆の表現型、つまり神経管の腹側化をひき起こし、発生 10 日という初期の段階で致死となる。このようにノックアウトマウスは、それぞれの遺伝子の発生初期における機能を解明するためには非常に良い材料であるものの、表現型が重篤であるため、発生後期の Shh 機能解明に必ずしも適しているとはいえない。

図 4 ■ Ptc 分子のモデル (A) と *in situ* ハイブリダイゼーション法による *Gli* の発現 (B)

(A) : *mes* 突然変異は C 末端細胞内ドメインにおける 32 bp の欠失であり、フレームシフトによる 68 アミノ酸残基が変異部位よりも C 末端側に付加している。

(B) : コントロール胚肢芽(上)では、中胚葉の後ろ側半分領域で発現が観察されるが、*ptc*⁻/*ptc*^{mes} 胚肢芽(下)では、正常な発現に加えて前端部においても異所的な発現が観察される(矢じり)。骨パターンは、*Rim4* 突然変異に類似した鏡像対称型の軸前側多指症を示す。

そこで筆者らは、頭部形態異常や軸前側多指症を示す突然変異マウス *mesenchymal dysplasia (mes)* の解析を行なった。遺伝学的な連鎖解析から、*mes* 突然変異は *ptc* 遺伝子内の 32 bp の欠失であり、この突然変異によって、Ptc タンパク質が C 末端細胞内ドメインのほとんどを失った、部分的な機能欠失型のタンパク質に変異していることが示唆された(図 4-A)。*mes* と *ptc* ノックアウトマウスを交配して得られるコンパウンドヘテロ個体(*ptc*⁻/*ptc*^{mes})は、生後すぐに致死になるものの、組織や器官すべてを欠失するような大きな異常は示さない。そのため *mes* 突然変異は、発生後期の器官形成におけるヘッジホグシグナル伝達系の機能解析に非常に有用であると考えられた。

mes 突然変異の解析

ptc⁻/*ptc*^{mes} 個体は、他の多くの軸前側多指症を示す突然変異マウスと同様に、肢芽前端部での異所的な *Shh* や下流遺伝子の発現が観察され、重度の軸前側多指症を示す(図 4-B)。よって、*ptc*⁻/*ptc*^{mes} 胚肢芽前端部においては、Ptc より下流のヘッジホグシグナルが弱く活性化された結果、異所的な *Shh* の発現が誘導され、過剰指が

形成されたものと考えられた。つまり、正常発生においては、肢芽前端部で弱く発現している Ptc が、異所的な *Shh* の発現を抑制していることが明らかとなった。一方、*ptc*⁻/*ptc*^{mes} における神経管の背腹軸形成を調べたところ、大きな異常は観察されなかった。

Milenkovic らは、*ptc* ノックアウトマウスの致死性を弱めるため、弱いプロモーター(メタロチオネイン)で *ptc* を構成的に発現させたトランスジェニックマウス(MT-*ptc1*)を作製した⁽²⁴⁾。MT-*ptc1* は *ptc*⁻/*ptc*^{mes} のような軸前側多指症を起こすとともに、神経管の背腹軸形成にも大きな異常を起こすことが報告されている。つまり、*ptc* の発現量を低い状態に操作すると、*mes* を用いた結果とは異なり、四肢と神経管の両方で同時に大きな軸形成異常が引き起こされるのである。よって、ヘッジホグシグナル伝達系は、C 末端細胞内ドメインを必要とする肢芽前後軸形成に関与する系と、C 末端ドメインを必要としない神経管背腹軸形成を調節する系との 2 つに分岐していることを示唆している。

ヘッジホグシグナル伝達系による細胞増殖調節

ヘッジホグシグナル伝達系が、細胞の分化調節に重要

な働きをしていることを述べてきたが、これに加えて、細胞の増殖調節や生存にも重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。Shh タンパク質に対する中和抗体により Shh 活性を生体内で阻害すると、頭部や顔面、小脳、脊柱などの中枢神経系の細胞増殖が抑制され、細胞死が引き起こされる⁽²⁵⁾。この結果は、神経前駆細胞が Shh に応答して、パターンニングではなく増殖調節を受けていることを示す。このような Shh への応答の違いは、どのようにして決定されるのであろうか？

移植実験やトランスジェニックマウスを用いた研究では、得られた結果を、増殖調節と分化調節の2つに完全に分離して解釈することは困難であった。*ptc⁻/ptc^{mes}* 胚は、神経管軸形成異常を示さないものの、頭部形態には大きな異常が観察され、また、いくつかの器官では細胞の過増殖が観察される。このことから、*mes* を解析することによって、増殖特異的なシグナル伝達経路が明らかになると考えられる。*ptc⁻/ptc^{mes}* の過増殖を起こしている組織で、ヘッジホグシグナル伝達系の活性化の指標と考えられる *Gli* や *ptc* の転写を調べると、検出できるほどの転写活性化は観察されなかった。この結果は、ヘッジホグシグナル伝達系の細胞増殖調節に、既知のシグナル伝達経路が用いられていない可能性を意味する。また、Barnes らは、Ptc タンパク質がサイクリン B1 と直接相互作用をもち、細胞周期の調節に直接関与している可能性を示した⁽²⁶⁾。Ptc がサイクリン B1 と結合するドメインは C 末端ドメインではないものの、別の細胞周期に関わる遺伝子が *mes* 突然変異によって失われた領域と相互作用をもち、細胞周期の調節に関与しているのかもしれない。

*

ヒトにおいては、*Shh* や *ptc* は、遺伝的な形態異常の原因遺伝子として長年研究されてきた。近年、*ptc* は、髄芽細胞腫（小児性の小脳の悪性腫瘍）や基底細胞腫など、非常に致死性の高い癌の原因遺伝子としても注目されている。ヘッジホグシグナル伝達系が、どのようにして、パターン形成と増殖調節という2つの機能に関与するのか、そして、シグナル伝達経路の違いはどこにあるのかを明らかにすることで、発生の基本的なメカニズムの解明に加え、臨床面での応用も期待される。

文献

- 1) M. Hammerschmidt, A. Brook & A.P. McMahon : *Trends Genet.*, **13**, 14 (1997).
- 2) P.W. Ingham & A.P. McMahon : *Genes Dev.*, **15**, 3059 (2001).
- 3) J.W. Saunders & M.T. Gasseling : "Epithelial-Mesenchymal Interactions", ed. by R. Freischmajer and R.E. Billingham, Williams and Wilkins, Baltimore, 1968, p.78.
- 4) J.W. Saunders : *J. Exp. Zool.*, **108**, 363 (1948).
- 5) L. Niswander, S. Jeffrey, G.R. Martin & C. Tickle : *Nature*, **371**, 609 (1994).
- 6) H. Masuya, T. Sagai, S. Wakana, K. Moriwaki & T. Shiroishi : *Genes Dev.*, **9**, 1645 (1995).
- 7) C. Chiang, Y. Litingtung, E. Lee, K.E. Young, J.L. Corden, H. Westphal & P.A. Beachy : *Nature*, **383**, 407 (1996).
- 8) P.M. Lewis, M.P. Dunn, J.A. McMahon, M. Logan, J.F. Martin, B. St-Jacques & A.P. McMahon : *Cell*, **105**, 599 (2001).
- 9) J. Kuhlman & L. Niswander : *Development*, **124**, 133 (1997).
- 10) A. Zuniga, A.P. Haramis, A.P. McMahon & R. Zeller : *Nature*, **401**, 598 (1999).
- 11) X. Sun, M. Lewandoski, E.N. Meyers, Y.H. Liu, R.E. Maxson, Jr. & G.R. Martin : *Nature Genet.*, **25**, 83 (2000).
- 12) A.M. Moon & M.R. Capecchi : *Nature Genet.*, **26**, 455 (2000).
- 13) Y. Tanabe & T.M. Jessell : *Science*, **274**, 1115 (1996).
- 14) J. Ericson, S. Morton, A. Kawakami, H. Roelink & T.M. Jessell : *Cell*, **87**, 661 (1996).
- 15) A. Gritli-Linde, P. Lewis, A.P. McMahon & A. Linde : *Dev. Biol.*, **236**, 364 (2001).
- 16) D.M. Stone, M. Hynes, M. Armanini, T.A. Swanson, Q. Gu, R.L. Johnson, M.P. Scott, D. Pennica, A. Goddard, H. Phillips, M. Noll, J.E. Hooper, F. de Sauvage & A. Rosenthal : *Nature*, **384**, 129 (1996).
- 17) J.J. Lee, S.C. Ekker, D.P. von Kessler, J.A. Porter, B.I. Sun & P.A. Beachy : *Science*, **266**, 1528 (1994).
- 18) J.A. Porter, S.C. Ekker, W.J. Park, D.P. von Kessler, K. E. Young, C.H. Chen, Y. Ma, A.S. Woods, R.J. Cotter, E. V. Koonin & P.A. Beachy : *Cell*, **86**, 21 (1996).
- 19) Y. Chen & G. Struhl : *Cell*, **87**, 553 (1996).
- 20) F.A. Ramirez-Weber & T.B. Kornberg : *Cell*, **97**, 599 (1999).
- 21) A. Nothmann, R.A. DeBose-Boyd, S. Scheek, J.L. Goldstein & M.S. Brown : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 11235 (1999).
- 22) V. Martin, G. Carrillo, C. Torroja & I. Guerrero : *Curr. Biol.*, **11**, 601 (2001).
- 23) H. Strutt, C. Thomas, Y. Nakano, D. Stark, B. Neave, A. M. Taylor & P.W. Ingham : *Curr. Biol.*, **11**, 608 (2001).
- 24) L. Milenkovic, L.V. Goodrich, K.M. Higgins & M.P. Scott : *Development*, **126**, 4431 (1999).
- 25) J.M. Britto, D. Tannahill & R.J. Keynes : *Bioessays*, **22**, 499 (2000).
- 26) E.A. Barnes, M. Kong, V. Ollendorff & D.J. Donoghue : *EMBO J.*, **20**, 2214 (2001).
- 27) T.M. Jessell : *Nat. Rev. Genet.*, **1**, 20 (2000).