ミニレビュー

中胚葉誘導因子としての
アクチビンの作用

福井彰雅, 浅島 誠

両生類の初期発生過程で、将来の筋肉や脊索となる中胚葉が誘導される。この中胚葉誘導因子の候補として、繊維芽細胞成長因子 (FGF)、アクチビンがあげられている。ここでは、われわれの研究を中心にアクチビンの作用について紹介させていただきたい。アクチビンは FSH (濾胞刺激ホルモン) 放出因子^{1), 2)}, および赤芽球の分化誘導因子³⁾として報告されていた分子量約 25,000 の TGF β スーパーファミリーに属する、蛋白質因子である。アクチビンは FSH の放出抑制因子として知られていたインヒビンの β 鎖の 2 量体であった。インヒビン β 鎖は β_A , β_B の 2 種類が知られており、この組合せよりそれぞれアクチビン A, AB, B と呼ばれる 3 種類の分子が存在する (図 1)。われわれはアクチビンが中胚葉誘導物質であることを最初に報告した⁴⁾。このアクチビンの活性阻害因子として、フォリスタチンという蛋白質がある。フォリスタチンは当初 FSH 分泌阻害因子としてブタ濾胞液から発見され⁵⁾, その後、アクチビンに特異的に結合し、この活性を中和する因子として同定された⁶⁾。実際、アクチビンによる中胚葉誘導がフォリスタチンにより阻害されることも確認された⁷⁾。また、フォリスタチン単独ではなんら誘導活性を示さない。ここまで得られた結果は、哺乳類の蛋白質を使ったものである。アクチビン、フォリスタチンともに cDNA から得られたアミノ酸配列を比較すると哺乳類の種間ではもとより、両生類であるアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) のものとも 85 - 95% の相同性がある^{8), 9)}。しかし、実際のツメガエルアクチビンおよびフォリスタチン蛋白質の機

能は不明なので、われわれはツメガエル培養細胞からこれを精製し、実験を試みた。精製過程では、フォリスタチン活性をみるため、¹²⁵I で標識したアクチビンを用いるアクチビン結合アッセイを行った。この RI を用いた方法は迅速で定量性があり、微量のフォリスタチンも検出できる優れたアッセイ法である。

ツメガエル培養細胞である XTC 細胞からツメガエルアクチビン A, AB, B の 3 種類のアクチビンおよびフォリスタチンが得られたので、ツメガエル胞胚の予定外胚葉域を作用させるピースカルチャー法により、中胚葉誘導能を調べた¹⁰⁾。3 種のアクチビンは 5 ng/ml 以上の高濃度では脊索、筋肉といった背側中胚葉組織を分化し、濃度を低くしていくに従い、血球、間充織、体腔内上皮などの腹側の組織が分化するという濃度依存的中胚葉誘導能を示した。また、アクチビン A, AB, B の 3 種のアクチビンに対してフォリスタチンはアクチビンによる中胚葉誘導を濃度依存的に抑制した。

ところで、正常発生での中胚葉誘導は初期胞胚でおこるが、アクチビン mRNA はその後の中期胞胚期から検出される⁸⁾。このことより、アクチビンが中胚葉誘導因子として機能するためには、母性蛋白質因子として胚中に存在していることが必要となる。われわれのグループは未受精卵と胞胚にアクチビン様蛋白質が存在することを報告した¹¹⁾。さらに、受精卵から 16 細胞期までの初期胚中にアクチビン A, AB, B の 3 種の分子がフォリスタチンと複合体を形成して存在していること、また、フォリスタチンはアクチビンを抑制するのに十分な量が存在していることが示唆された¹²⁾。また、アクチビン

図 1 アクチビンとインヒビンの分子構造

図 2 ピースカルチャー法と分化してくる組織
アクチビンは濃度依存的に、また他の因子とも相関してさまざまな中胚葉性組織を誘導することができる

受容体の機能阻害変異体の mRNA を初期胚に注入することにより、中胚葉および体軸の形成が阻害されることが報告されており¹³⁾、このことから実際に中胚葉誘導において中心的な役割を果たしていることが示唆される。

ピースカルチャー法により、アクチビンをレチノイン酸と同時に作用させると腎管が分化し¹⁴⁾、イモリでは高濃度のアクチビン処理により拍動する心臓の形成がみられる¹⁵⁾。また、アクチビン受容体 mRNA が発生過程の神経で発現していることも報告されており¹⁶⁾、アクチビンは器官形成にも重要な役割を果たしていることが示唆される (図 2)。このように、アクチビンは発生過程や成体でさまざまな機能をもつ多機能蛋白質であり、今後のさらなる研究の進展が期待される。

Key Words : activin, *Xenopus laevis*, follistatin, mesoderm induction

文 献

- 1) Vale, W., Rivier, J. et al. : *Nature*, **321**, 776-779 (1986)
- 2) Ling, N., Ying, S. Y. et al. : *ibid.*, **321**, 779-782 (1986)
- 3) Eto, Y., Tsuji, T. et al. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **142**, 1095-1103 (1987)
- 4) Asashima, M., Nakano, H. et al. : *Roux's*

Arch. Dev. Biol., **198**, 330-335 (1990)

- 5) Ueno, N., Ling, N. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 8282-8286 (1987)
- 6) Nakamura, T., Takio, K. et al. : *Science*, **247**, 836-838 (1990)
- 7) Asashima, M., Nakano, H. et al. : *Roux's Arch. Dev. Biol.*, **200**, 4-7 (1991)
- 8) Thomsen, G., Woolf, T. et al. : *Cell*, **63**, 485-493 (1990)
- 9) Tashiro, K., Yamada, R. et al. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **174**, 1022-1027 (1991)
- 10) Fukui, A., Nakamura, T. et al. : *Dev. Biol.*, **158**, 131-139 (1993)
- 11) Asashima, M., Nakano, H. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 6511-6514 (1991)
- 12) Fukui, A., Nakamura, T. et al. : *Dev. Biol.*, **163**, 279-281 (1994)
- 13) Hemmati-Brivanlou, A. and Melton, D. A. : *Nature*, **359**, 609-614 (1992)
- 14) Moriya, N., Uchiyama, H. et al. : *Develop. Growth Differ.*, **35**, 123-128 (1993)
- 15) Moriya, N. and Asashima, M. : *ibid.*, **34**, 589-594 (1992)
- 16) Hemmati-Brivanlou, A., Wright, D. A. et al. : *Dev. Dynam.*, **194**, 1-11 (1992)

(東京大学教養学部)