

細胞ターンオーバーを介した発生時間軸補正とその分子機構の解明

Compensation of the Developmental Time Axis through “Cell-Turnover”

名古屋大学 大澤 志津江

多細胞生物の個体発生は、時間軸に沿った精密かつ計画的な形作りのプロセスである。種々の内的・外的攪乱により、発生のプロセスに遅れが生じた際、その遅れを補正して正確な組織形成を実現する頑健な（ロバストな）仕組みが存在すると考えられるが、分子実体は不明である。

我々は、生体の発生遅延を補正する発生ロバストネスの仕組みを明らかにする目的で、ショウジョウバエ *Minute/+* 変異体に着目した。*Minute/+* 変異体とは、進化的に保存された一連のリボソームタンパク質遺伝子の機能欠失変異をヘテロにもつ変異体の総称である。重要なことに、*Minute/+* 変異体は幼虫期に個体の成長速度が顕著に低下するものの、最終的には正常な形・大きさの組織が形成される (Morata & Ripoll, *Dev. Biol.*, 1976)。すなわち *Minute/+* 変異体では、「成長速度の遅延」を補正して正常な組織形成を実現するための仕組みが機能すると考えられた。そこで、*Minute/+* 変異体の発生過程を詳細に解析した結果、驚くべきことに *Minute/+* 翅原基の pouch 領域 (将来翅のブレードを形成する領域) では、個体の成長遅延に伴って大量の細胞死が起こり、それに伴い細胞増殖も亢進していることを見いだした。ここで非常に興味深いことに、この細胞死/細胞増殖による細胞の入れ替わり (細胞ターンオーバー) を抑制すると、翅脈のパターン異常や形態異常等の種々の表現型が成虫翅に出現することが分かった。このことは、(1) *Minute/+* 翅原基で誘導される細胞ターンオーバーが、発生遅延が起きた条件で正常発生を成し遂げるために必要なイベントであること、および (2) この細胞ターンオーバー機構の偶発的なエラーが多細胞生物個体の多様な表現型を出現させ得る可能性を示唆している。そこで、この *Minute/+* 翅原基で観察された細胞ターンオーバーが引き起こされる仕組みを明らかにするために、遺伝学的解析を行った。その結果、*Minute/+* 翅原基では、進化的に保存されたモルフォゲン Wingless (Wg) の発現が上昇しているとともに、JNK シグナル依存的にインスリン様ペプチド Dilp8 の発現が上昇し、発生遅延を引き起こされること、また、これら Wg の発現上昇と JNK-Dilp8 依存的な発生遅延が、*Minute/+* 翅原基で観察される細胞ターンオーバーを誘発する上で重要な役割を果たすことが明らかとなった。さらに我々は、同様の細胞ターンオーバー現象が、野生型ショウジョウバエ幼虫の複眼原基の一部に損傷や腫瘍を誘導して個体発生を一時的に中断させた場合にも引き起こされることを発見した。すなわち、ショウジョウバエ翅原基では、個体の成長遅延を補正する「細胞ターンオーバー」の場が何らかの機構で形成され、これが多細胞生物個体の表現型を制約していると考えられた (#Akai, **#*Ohsawa (# Equal contribution, *Co-corresponding author)** et al., *PLOS Genetics*, 2021)。

【参考文献】

- Morata G & Ripoll “Minutes: mutants of drosophila autonomously affecting cell division rate” *Dev. Biol.*, 211-221, 1975
- Akai N, **#*Ohsawa S (# Equal Contribution, *Co-corresponding Author)**, Sando Y, *Igaki T “Epithelial cell-turnover ensures robust coordination of tissue growth in *Drosophila* ribosomal protein mutants.” *PLoS Genetics*, e1009300, 2021