

ショウジョウバエが教える驚きの発生メカニズム

理化学研究所 多細胞システム形成研究センター 林 茂生

1. はじめに

台所に生ゴミを放置するとすぐ集まって来るハエの中にはかならずショウジョウバエがいるはずですが(図1)。小型で幅広い環境条件下で容易に繁殖するショウジョウバエは、同一の系統が世界中で飼育できるために実験結果の再現性が取りやすく、生物学研究の標準的な研究材料(モデル生物)として利用されてきました。ショウジョウバエの研究からは染色体を介した遺伝のしくみが解明され、もっとも精緻に解明された高等動物ゲノムのデータベースとして閲覧することができます(Flybase.org)。またショウジョウバエの研究から、受精卵から複雑な成体が作られる発生にかかわる遺伝子がはたらくしくみが解明されました。本稿ではショウジョウバエの発生メカニズムについて概説します。



図1 キイロショウジョウバエの成虫(雄)。体長は約2ミリ。

2. ショウジョウバエ研究の歴史と有用性

キイロショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*, 以下ショウジョウバエ、もしくはハエ)といえばTH Morganが遺伝学の実験生物として導入して以来100年を超える研究の歴史があります。メンデルが形質を次世代に引き継ぐ「単位」としての遺伝子を提唱した後に、染色体が遺伝子を次世代に引き継ぐ乗り物である事を示したのはMorganらによる伴性遺伝の研究でした。ショウジョウバエでの遺伝研究が進んだのは、観察が容易な3組の主要染色体(X, 2番, 3番)と小さなYと第4染色体とですべての遺伝情報が運ばれ、ヒトと同じX-Y型の性

染色体をもっていることが大きな理由です。また放射線は染色体DNAを標的とすることで突然変異を引き起こす事が明らかにされたのもショウジョウバエの研究からでした。ショウジョウバエのゲノムはGATCの4文字からなるDNAが約1.4億塩基対並んだサイズを持ち、約35億塩基対のヒトゲノムの1/25程度にすぎません。またショウジョウバエは小さなバイアル瓶で100匹以上の子孫が得られ、世代時間が10日と短い事から研究の効率が極めて高いという利点があります。蛋白質をコードする遺伝子の数で見ると、ハエは1万4千個程度とヒトの約2万個に対して7割程度です。またヒトの病気に関連する遺伝子に限定するとその75%はハエに相同遺伝子があると見積もられています。そこでハエのコンパクトなサイズのゲノムを用いて遺伝子の研究を進め、その成果をヒトなどの遺伝病研究に役立てるとい研究が近年盛んになっています。

3. 体作りの設計図

多細胞生物では体の決まった場所に決まったタイプの細胞が配置されています。したがって発生とは細胞をある決まり—設計図—にしたがって配置する工程と言えます。設計図の成り立ちを約3万個の部品からなっている自動車の製造手順に比較して考えてみましょう。自動車部品は関連工場で作成されて組み立て工場に持ち込まれます。製造ラインでは決められた手順にしたがって、決められた場所に部品が組み込まれて自動車の完成に至ります。ヒトの体において自動車部品に相当するのが約37兆個とされる細胞で、細胞分化によって神経細胞、血球細胞など種類に応じたさまざまな特徴と機能を獲得します。細胞が決まった順序で特定の場所に配置されるプロセスを形態形成とよびます。そして両者を統括する手順書が発生の設計図というわけです。自動車工場では製造に関わる作業員もしくはロボットが設計図にしたがって部品を組み立てます。しかし生物の場合にはすべての細胞自身が設計図を持ち、自律的に細胞分化と形態形成を行います。この「他者の

手を借りない発生のしくみ」は予期せぬ怪我、病気で組織が失われた場合に細胞自身の力で損傷を修復する再生現象の基盤となっています。

ショウジョウバエ成虫の胸部は3個の体節からなり、それぞれが1対の脚を持ちます(図1)。背側は融合していますが中胸には翅を、後胸には小さな平均棍を持ちます。腹部も体節に分かれています色素の違いなどで区別が可能です。このように昆虫の体作りは体節の繰り返し構造を単位とする分節性を基本としつつ、体節ごとに特有な形態を有することが特徴となっています。

4. ショウジョウバエの胚発生

胚発生の進み方を理解するために、ここではライブイメージングと呼ばれる手法で撮影された画像を紹介します。ライブイメージングは胚や細胞を生きたまま顕微鏡下で撮影する手法ですが、最近ではゲノムに導入した蛍光蛋白質遺伝子で細胞に目印をつけて、蛍光顕微鏡撮影することで遺伝子がはたらいっている細胞を同定し、組織の動きを見るなど応用範囲が大きく広がっています。ショウジョウバエ胚は長さ500 μ m、直径300 μ mと小型で透明で、約22時間で発生が完了するため顕微鏡下の観察に適しています。この特長はより大型で約3週間かけて発生するニワトリや、胎内で発生するマウスなどに比べて観察面の大きな利点となっています。

図2では全ての細胞核を蛍光標識した例を示しています。交尾したメスの体内で受精が起こり受精卵として産み落とされます。受精後4時間の間に13回の細胞核分裂が起こり、そこから約6000個の細胞が作られます(図2A)。同時に頭尾軸、背腹軸が決定し、また表面的には見えませんが遺伝子発現レベルでは体節の繰り返しパターンもすでに生じはじめています。続く3時間の間に消化管となる内胚葉、筋肉を作る中胚葉が体内にもぐりこみ、胚が伸長します(図2B:胚帯伸長)。卵殻の限られた空間で伸長した胚はえび反りのかたちをとった状態で3胚葉の構造を取り、繰り返し構造が目に見えるようになります(図2C:胸部、腹部に形成される気管の原基の繰り返しが見える)。続いて頭尾軸は短縮し(図2D:胚帯短縮)、体節が明瞭な幼虫の形態となります(図2E)。動画は以下のアドレスで見ることができます(<http://www.riken.jp/pr/videos/results/20170710>

_1/)。このようにショウジョウバエはすべての体節がほぼ同時に形成されます。

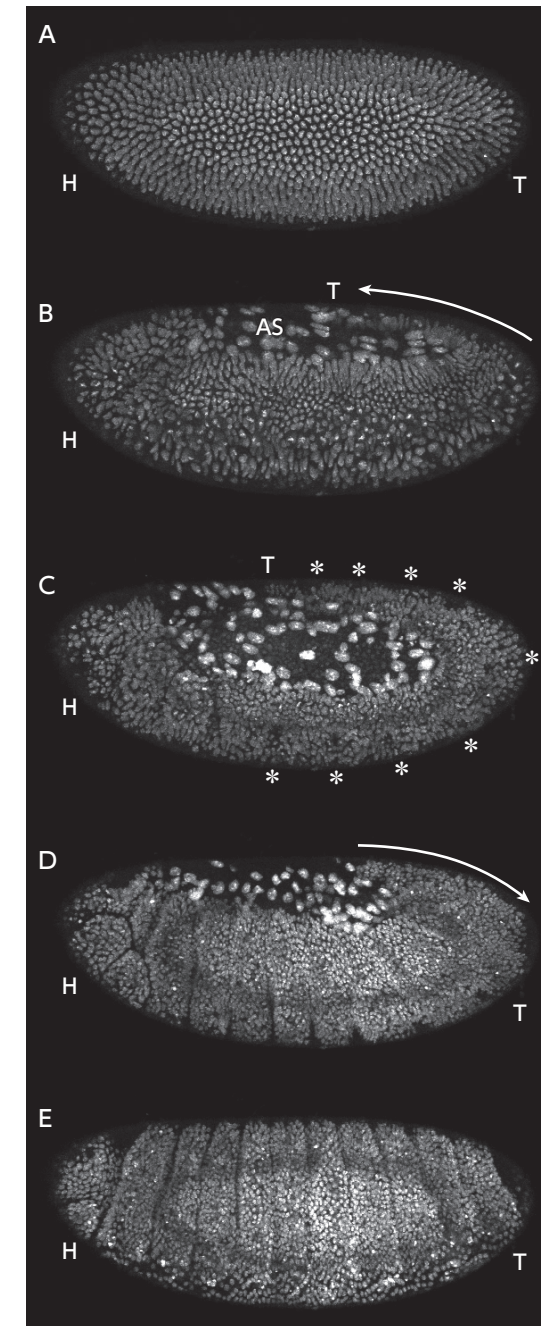


図2 ショウジョウバエ胚のライブイメージング。H:頭部、T:尾部。背側が上。A 発生4時間目頃の細胞性胚。B 胚帯伸長運動(矢印)は約1時間で完了する。中央に見える大きな核は胚体外組織(AS)。C 胚帯伸長期(6時間目)。気管の原基を*で示す。体軸が伸長しえび反り型になった胚の尾部は頭部に接している。D 胚帯短縮運動(矢印)は約3時間で完了する。E 胚帯短縮完了後の胚(12時間目)。体節構造がよくわかる。

5. 発生を司る遺伝子

ホメオシスとは体のある器官が別の器官に大きく形態を転換させる発生の異常で、昆虫、甲殻類を含む節足動物や植物などさまざまな生物で観察されています¹。ショウジョウバエでは体節を単位として頭部が胸部になる、あるいは胸部が腹部になるホメオシスを起こす突然変異の原因となるホメオティック遺伝子群が知られています。本来胸部ではたらく *Antennapedia (Antp)* 遺伝子が頭部で作用するようになると、触角が脚に形質転換します。また後胸ではたらく *Ultrabithorax (Ubx)* 遺伝子が機能を喪失すると、後胸が中胸に転換し平均棍が翅に転換した4枚翅のハエが作られます。EB Lewisらの研究により、ホメオティック遺伝子がはたらく場所と時間は染色体上の位置と順序によって決められることが示されました²。つまりハエの体の位置情報は、線形なゲノム DNA の構造に由来するというシンプルな設計原理があらかになったのです。その後ヒトを含む脊椎動物で相同な *Hox* 遺伝子群が発見され、Lewisの予測にしたがったゲノム構造を取ることがわかりました(図3)。*Hox* 遺伝子は頭尾軸に沿った体節の特徴(頭部、胸部、尾部などの違い)を決定する、進化的に保存された位置情報システムと理解されています。

また Nüsslein-Volhard と Wieschaus はショウジョウバエ胚発生に必要とされる遺伝子を全て取り尽くすという大胆な試みを行いました³。まず彼らは化学変異原で約1万8千の劣性致死系統を確立しました。ショウジョウバエ遺伝子のうち生存に必須なものは約2千個程度と見積もられていることから、その9倍にも達する致死系統セットには各致死遺伝子に対して複数個の変異系統が含まれていると考えられます。この中から、胚性致死で分節性などの胚パターンに異常をきたす580の変異系統を同定し、これらが139遺伝子に分類されることを示しました。これらの遺伝子の多くには複数の独立な変異系統が発見されました。この研究はその規模の大きさと網羅性の高さから、この方法で探索しうる遺伝子はほとんどすべて同定されたと考えられ、飽和的遺伝子スクリーニングと呼ばれました。胚のパターン形成に必須な遺伝子はゲノムの蛋白質をコードする遺伝子中1%程度(139/14000)という見積もりになり、発生のしくみを理解する手がかりが100あまりの遺

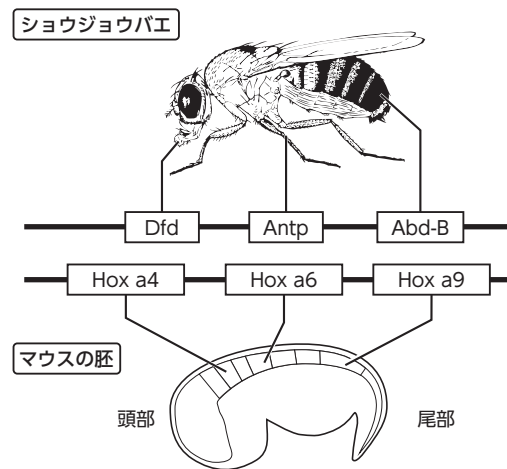


図3 *Hox* 遺伝子群はゲノム DNA 上に隣接して同じ転写方向で配列している。それぞれの *Hox* 遺伝子は胚の頭部から尾部にかけて特定の場所で発現しており、発現場所の順序はゲノム上の遺伝子の順序に一致している。この特徴はショウジョウバエとマウスに共通している。

伝子に絞られたことで、研究の見通しが明確になりました。その後の研究で Nüsslein-Volhard と Wieschaus の発見した遺伝子のほとんどは脊椎動物でも保存されており、類似のはたらきを行う事が示されています。山中伸弥教授のノーベル賞講演では、iPS細胞の誘導実験がハエの触角を脚に誘導する *Antp* 遺伝子のはたらきで発想されたと述べられています。また使われた山中4因子の遺伝子のうち3つまでがハエの類似遺伝子として発見されたものでした。

6. 形態形成をみる

細胞は分化した後、どのようにしてゲノムの設計図で指定された場所に配置するのでしょうか？ライプメイジングの研究により、分化した細胞は自ら目的の場所に移動していくことがわかってきました。この細胞移動のしくみは昆虫の呼吸器官である気管においてよく調べられています。気管は組織外部に開く気門から外気を取り込み、体内に酸素を供給し、老廃ガスを放出するはたらきを担う、我々にとっての肺と血管の役割を兼ね備える管状の器官です。

気管ではたらく FGF 受容体* 遺伝子の制御領域 DNA に蛍光蛋白質をつないで観察すると、各体節に生じた気管の原基が分岐、進展、連結してネットワーク構造を作る様子を観察する事ができます(図4, <https://www.youtube.com/watch?v=agW1gYCz-Yo>

7. おわりに

ショウジョウバエはもっとも詳細なゲノム研究が行われている高等動物としてこれからも発生、脳機能、生理、病気の研究のモデルとして利用が期待されています。医学研究のニュースの陰には必ずと言って良いほどショウジョウバエやその他のモデル生物の研究成果が役立っている面があります。ライフサイエンス研究を支えるショウジョウバエの役割に注意を払うことで、研究に対する関心は大きく広がることでしょうか。ショウジョウバエの胚を経時観察した動画はインターネット上で数多く見ることができ、発生の際にはダイナミックな組織の運動が起きていることをさまざまなかたちで実感できます。またさまざまな色の蛍光を発する蛋白質が開発されており色の異なる蛍光で標識された複数の遺伝子、蛋白質を同時に観察する事も可能になっています(https://www.youtube.com/watch?time_continue=18&v=87rbY_uzFYk)。このような「眼で確かめる研究」は光学技術の発展と共にますます盛んになってきています。教育の現場でも動画を共有することで新たな関心呼び起こしていただく事が期待できます。

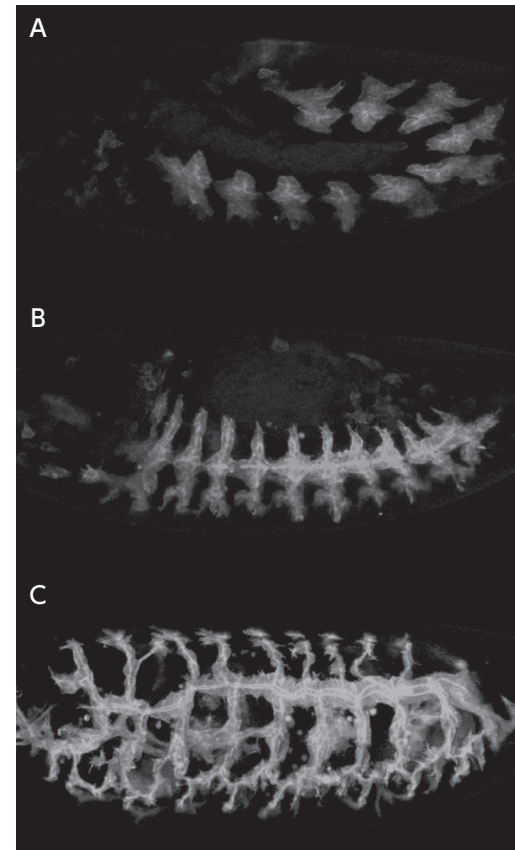


図4 蛍光蛋白質で標識されたショウジョウバエ気管系の発生。頭部が左、背側が上。A 胚帯伸長期。胚両側に10対の気管原基が形成される。図2Cの時期に相当。B 胚帯短縮すると気管は前後に連結する。C 完成間近の気管ネットワーク。この後管の中に空気が満たされ幼虫はふ化後に呼吸をはじめ。

)。FGFの分布を調べるとちょうど気管の枝が進む方向で発現していることがわかりました。したがって気管の細胞はFGFの分布を検出し、細胞運動を活性化することで分岐と進展を行う事がわかりました。また幼虫を低酸素条件におくとFGFシグナルが強化され、気管の分岐が増大することで呼吸効率を高めるという事もわかりました。興味深いことに哺乳動物の肺でもFGF受容体は発生に重要な役割を果たす事がわかっています。ハエの気管で明らかにされた細胞運動のしくみが、私たちの呼吸器を作るしくみにも利用されているのかもしれない。

* 繊維芽細胞増殖因子(FGF)は細胞から分泌され、細胞外空間を拡散する分子。細胞膜上にあるFGF受容体はFGFを受け取り、細胞運動を活性化させるのはたらきを持ちます。FGFの拡散と受容によってシグナル伝達の空間的パターンが作られます。

参考文献

- 1) Bateson, W. Materials for the study of variation treated with especial regard to discontinuity of origin of species. (McMillan, 1984).
- 2) Lewis, E. B. A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. *Nature* 276, 565-570 (1978).
- 3) Nüsslein-Volhard, C. & Wieschaus, E. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature* 287, 795-801 (1980).