

第 10 章コラムの続き

ショウジョウバエの頭尾軸決定

ショウジョウバエは世代交代が短く、突然変異体の数が多いため、遺伝の実験によく用いられてきた。発生分野でも眼や翅など特定の器官が分化しない突然変異体の解析から遺伝子と発生の因果関係を調べる重要なツールとなった。特に本書 10-3-2 や 10 章のコラムで扱った**モルフォゲン**の考え方は全ての動物発生の基本システムとなっている。

ショウジョウバエの卵は卵室の中で**濾胞細胞**に囲まれており、その中には卵母細胞の他に**保育細胞**が含まれている。保育細胞は卵母細胞と細胞質がつながっており、様々な栄養物質や mRNA を卵母細胞に供給している。保育細胞から供給される mRNA を**母性遺伝子**と呼び、この一部は結合タンパク質と細胞骨格の働きによって卵母細胞内で偏った分布を取る。その代表例が胚の前方向化を引き起こす**ビコイド(bicoid)**と後方向化を引き起こす**ナノス(nanos)**である(補図 10.1a)。

ビコイドとナノスがどのように胚の前後を決めるかを理解するにはショウジョウバエの卵割の特徴を知る必要がある。ショウジョウバエ受精卵は、細胞質分裂を伴わない核分裂を 9 回行って 512 個の核を持つ**シンシチウム胞胚**となる。シンシチウム胞胚の核は卵の表面にならび、この状態で、さらに分裂しながら、それぞれの核で遺伝子発現を行う。遺伝子発現は細胞質に分布する転写調節タンパク質が核内に入ることによって引き起こされるため、卵形成時に作られた mRNA 不均等な配分とその結果生じるタンパク質の不均等な分布の影響を受ける。さらに、細胞質がつながっているために近傍の核からの転写によって作られた**転写因子**(タンパク質)の影響も直接受けることになる。この状態は**表割**によって**細胞性胞胚**となるまで続く(補図 10.1b)。

ビコイドの mRNA は保育細胞によって供給されて、将来、前側になる位置に局在している。そのため、発生と共に翻訳され、作られるビコイド産物は頭側から胚中心部に向かって**濃度勾配**を形成する。これが本書 118 ページのコラムの「最初に作られる濃度勾配：信号 a」に相当するものである(補図 10.1c)。

ビコイドタンパク質は DNA に結合する転写因子である。ビコイドによって転写が調節される「2 番目に作られる濃度勾配：信号 b」に相当するギャップ遺伝子群(**オルソデンティクル、ハンチバック、ジャイアント、クルツペル**)の上流の**プロモーター領域**には感受性の異なるビコイドタンパク質結合部位が存在し、ビコイドタンパク質の濃度に合わせた発現調節が行われている。ビコイドはこのほかに、卵に均等分布する**コーダル**の翻訳を抑制する機能を持つ。この結果、コーダルタンパク質は前方に少ない濃度勾配を形成する。

一方、後方に局在するナノスは翻訳されると mRNA 結合タンパク質となり、卵の後方でハンチバック mRNA が翻訳されるのを妨害する。ハンチバックは前述のようにビコイドによって転写が促進されるが、それ以前にも母性 mRNA として胚全体に均等分布している。ナノスタンパク質によってハンチバックの翻訳が抑制されることになり、この結果ハンチバックによって発現が抑制される**クナープス**が胚の後方で発現できるようなる。**オルソデンティクル、ハンチバック、クルツペル、クナープス、ジャイアント**などは、その遺伝子が失われると胚に欠落が生じるため、**ギャップ遺伝子群**と呼ばれ、全て DNA に結合する転写因子である。中でも、最も早く発現するハンチバックは影響力が大きく、ジャイアントやクルツペルの発現にビコイドと共に影響を与え、間接的にクナープスの発現位置も決定している(補図 10.1d)。

第 10 章コラムの続き

前後軸に沿った分節化と体節のアイデンティティー

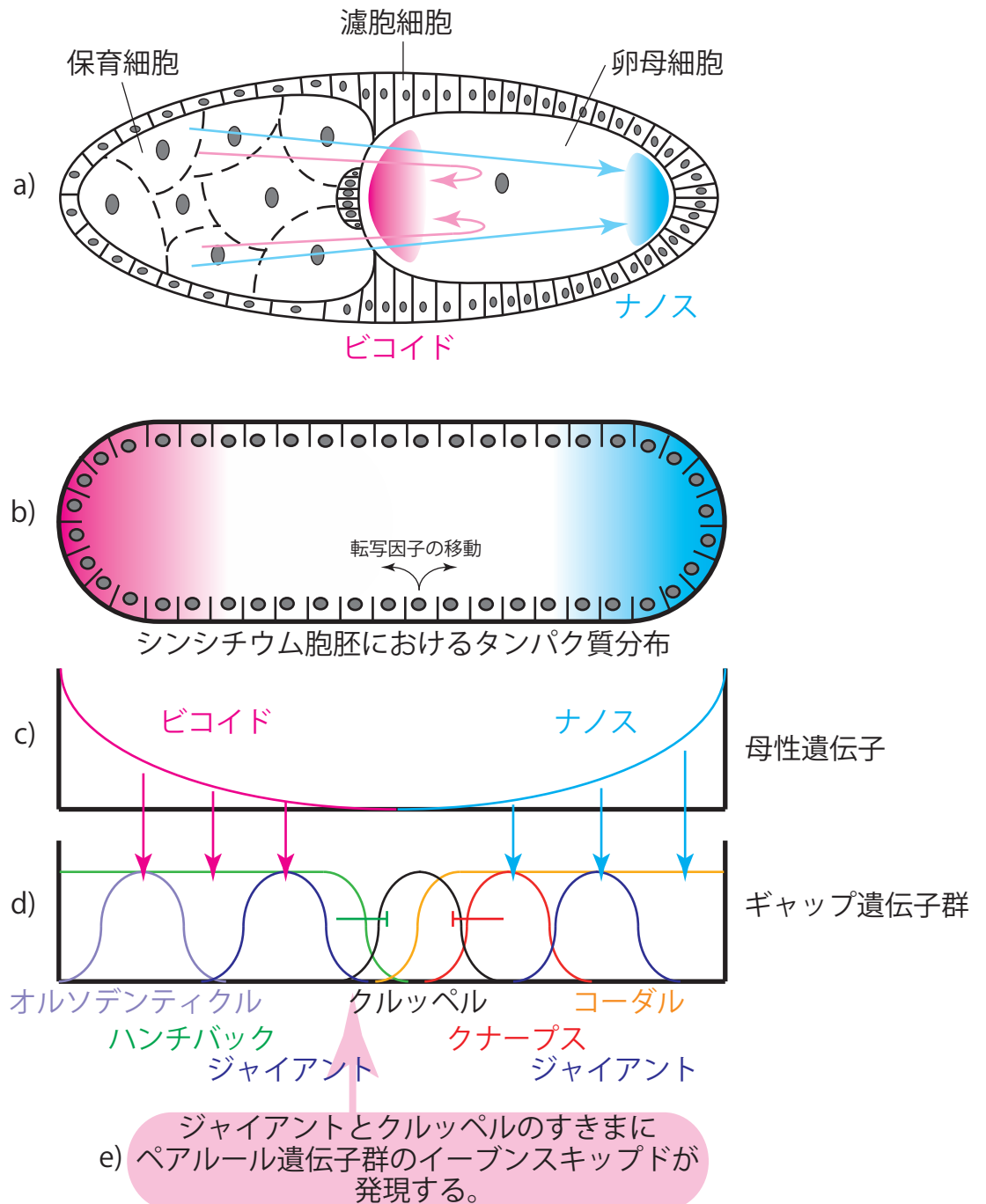
転写因子であるギャップ遺伝子の発現パターンが決まると、その組み合わせによってヘアリー、フシタラズ、イーブスキップドなどのペアルール遺伝子群が繰り返し縞状に発現して、擬体節と言う繰り返し構造を形成する。遺伝子を縞状に発現するためにはそれぞれの縞に応じた転写調節領域が存在し、そこにどのような転写因子（ギャップ遺伝子産物）が結合するかによって発現の有無が決まる。

この後、核が細胞膜で仕切られ、細胞胎期に入るので、次の段階からは転写因子を直接拡散させることはできなくなる。このため、次の段階を司るセグメントポラリティー遺伝子群にはウイングレスやヘッジホッグのように細胞外に分泌されて拡散する細胞間情報伝達物質が含まれる（補図 10.2）。

分節化された擬体節がその後、体のどの部分になるか決定づける転写因子をセクター遺伝子と呼ぶ。セクター遺伝子は DNA に結合する 180 塩基対（60 アミノ酸）の特徴的な配列を持っており、この配列をホメオボックスと呼ぶ。ショウジョウバエではホメオボックスを持つ遺伝子が二つのクラスター（集団）を形成している。アンテナペディアコンプレックスはラビアル、プロボスキペディア、デフォームド、セックスコームレデューズド、アンテナペディアの五つを含み、体の前方のアイデンティティーを決定する役割を持つ。バイソラックスコンプレックスはウルトラバイソラックス、アブドミナル A、アブドミナル B の三つを含み、体の後方の体節アイデンティティーを決定する。

このセクター遺伝子と良く似た配列を持ったオルソログがヒトを含む多くの動植物で見つかっていることは 10-3-3 で述べた。

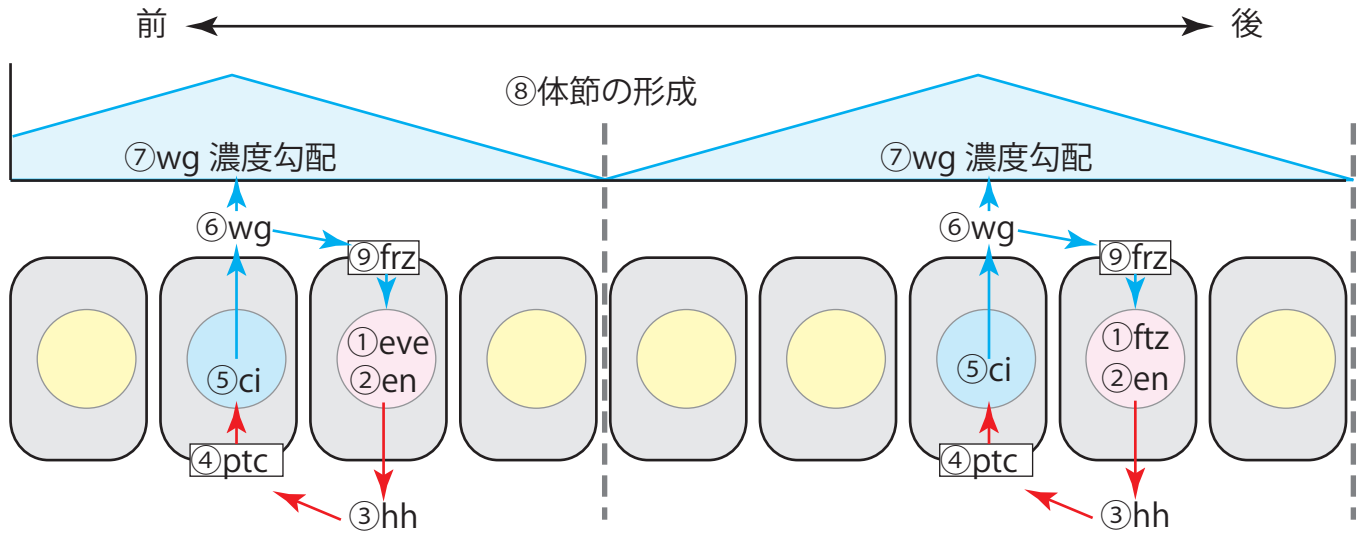
ショウジョウバエでは 8 つの遺伝子が 2 つのクラスターに分かれて存在していたが、哺乳類では 13 個の遺伝子が一つのクラスターを作って存在しており、さらにそのクラスターが 4 セットに重複していた。Hox 遺伝子群と呼ばれるこれらの遺伝子は哺乳類胚において、繰り返し構造である脊椎のアイデンティティーを決める際にショウジョウバエと全く同じ仕組みで機能していることが分かっている。



補図 10.1 ショウジョウバエの頭尾軸形成 (図の左が前側)

- a) 保育細胞で作られたビコイドとナノスの mRNA は所定の位置に分布する。
- b) シンシチウム胞胚の模式図：細胞質はつながっている
- c) 母性遺伝子ビコイドとナノスタンパク質の分布
- d) 母性遺伝子によってギャップ遺伝子の発現位置が決められる。
- e) ギャップ遺伝子の発現状況に応じてペアルール遺伝子が発現する。

注) この図はわかりやすくするためにやや単純化してある。
 全ての遺伝子発現を網羅しているわけではないことに注意。



補図 10.2 セグメントポラリティー遺伝子群による体節の形成

①ペアルール遺伝子群のメンバーであるイーブンスキップド (eve) とフシタラス (ftz) の発現位置が決まると、これらの遺伝子の働きで②エンゲレイルド (en) が発現し、細胞間情報伝達物質である③ヘッジホッグ (hh) が分泌される。hh は受容体④パッチト (ptc) に捉えられ、その情報をもとに⑤キュビタスインタラプタス (ci) が発現する。ci は⑥細胞間情報伝達物質である⑥ウイングレス (wg) の分泌を促し、⑦wg の濃度勾配が形成される。この結果、濃度依存的に⑧体節が形成される。また、wg の情報は受容体⑨フリズルド (frz) を介してフィードバックされ、位置情報はより強固なものとなる。

細胞性胞胚では細胞が完全に区画されるので、このように細胞間に拡散する細胞間情報伝達物質とその受容体を利用して情報のやりとりを行う。