

発生におけるパターン形成機構

Mechanism of Pattern Formation in Development

（研究プロジェクト番号：JSPS-RFTF 96L00405）

プロジェクトリーダー

林 茂生

国立遺伝学研究所系統生物研究センター・教授

コアメンバー

多羽田哲也

東京大学分子細胞生物学研究所・教授

野地 澄晴

徳島大学工学部・教授

広海 健

国立遺伝学研究所発生遺伝研究部門・教授



1. 研究目的

進化的に保存された形態形成の制御遺伝子の存在はきわめて少数の分子機構で発生と形態進化の基本骨格を記載することの可能性を示唆している。この目的に添って本プロジェクトはいかに示す4つのテーマを研究している。これらの結果を総合して発生におけるパターン形成を分子レベルで理解し、それが昆虫と脊椎動物との間でどのように保存され、また改変されているかを理解することが期待される。

2. 研究成果概要

2.1.1 ショウジョウバエ胚発生における肢原基形成機構（林）

ショウジョウバエの脚、翅の原基は胚発生中に共通の前駆細胞群として誘導を受けた後に二つの細胞群に分離して脚、翅の成虫原基を形成する。我々は肢前駆細胞群に翅、脚の分化を誘導するシグナルとして Dpp、EGFR、Wg の働きを調べた結果、背側の部分にシグナル分子 Dpp が発現し、1：シグナル強度依存的に脚、翅の分化を制御すること、2：腹側側に EGFR が活性化され、翅細胞の分化を抑制すること、3：Wg は初期には前駆細胞群の誘導に関わり、後期には脚特異的なパターン形成を抑制することなどを示した¹。



ショウジョウバエの脚と翅の原基

2.1.2 ショウジョウバエ GAL4 エンハンサートラップスクリーン（林）

ゲノムのもつ豊富な転写調節能力を理解するためには多くの遺伝子の発現パターンを記載することが重要である。我々は 4,615 の

GAL4 エンハンサートラップ系統の発現パターンと挿入位置を決定した。マップされた挿入は 1,722 の挿入サイトに分類された。これらのデータを統合したデータベースを構築した。この研究の中から Notch シグナルに關与する新規因子の同定などの成果が上がっている²。

2.2 翅のパターン形成におけるコンパートメントの役割（多羽田）

ショウジョウバエの翅成虫原基は細胞系譜を異にする前部と後部の2つのコンパートメントからなり、前後部コンパートメント境界に TGF- β ファミリーに属する Dpp モルフォゲンが発現する。

我々は Dpp モルフォゲンは転写抑制因子 brk の発現を抑制することによってターゲットの発現を制御していることを示した³。更にリン酸化 Mad (p-Mad) に特異的な抗体を用いることによって Mad の活性化を指標とした Dpp モルフォゲンの活性の分布を *in vivo* で視覚化した。ヘッジホッグは tkv の発現レベルを抑制することによって、pMad のレベルを下げ Dpp シグナルを抑制していることが明らかになった⁴。

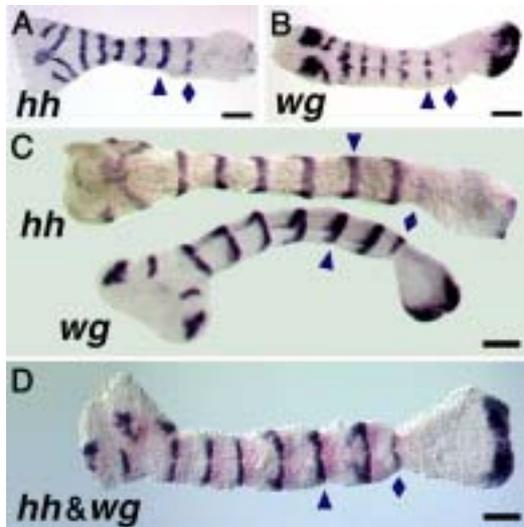


Hh と Dpp の活性変化によって起きた様々な翅の変形

2.3 コオロギの脚の形成メカニズム（野地）

本研究ではモデル昆虫として、ショウジョウバエ（長胚、完全変態）とは発生過程の非常に異なるコオロギ（短胚、不完全変態）を選び、脚形成の研究を行なった。Hh、wg、dpp、Dll、hth、Dac、al の遺伝子発現パターンを調べ、その結果をショウジョウバエの結果と比較検討した。それぞれの遺伝子の発現パターンは基本

的には両者で同じであった。しかし dpp についてはコオロギの後脚での発現パターンが、前脚、中脚の発現パターンと異なることがわかった。後脚の形態と前、中脚の形態は非常に異なることから、昆虫の脚の形態の多様性と dpp の発現パターンに相関がある可能性が示唆された⁵。



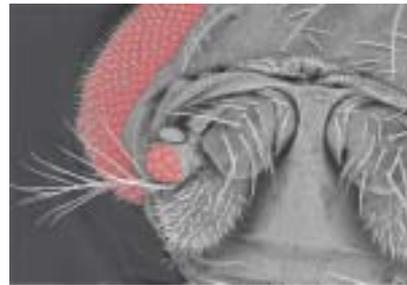
コオロギ胚における hedgehog(hh),Wingless(wg)の発現パターン

2.4.1 EGF によるニューロン誘導の制御機構 (広海)

誘導は発生過程において細胞運命決定の主要な機構の一つである。ショウジョウバエの複眼と胚伸展受容器では、EGF 様誘導因子 Spitz が、受容細胞で ras/MAPK シグナル伝達経路を介して ETS 型転写因子 PointedP2 を活性化し、神経分化を引き起こす。分泌因子を用いて常に同じ数の細胞を誘導するには、誘導に対する反応と誘導能が厳密に制御されていなければならない。我々は複眼と伸展受容器での EGF によるニューロン誘導過程で作用する Sprouty と EDL をそれぞれ介した2つのあらたな誘導制御システムを見いだした⁶。

2.4.2 器官形成と位置情報の関係 (広海)

「いかにして特定の感覚器官が体の特定の位置に形成されるのか？」という問題について2つのアプローチで取り組んだ。まず、ショウジョウバエの体節特異的な種々の感覚器官(複眼、耳、伸展受容器)の形成誘導に必要な分子基盤を比較解析した結果、これらの感覚器官形成には共通の時間的条件と位置的条件があることを明らかにした。これは、高度に機能分化した感覚器官が、体節内の特定の位置に生じる単一の「原感覚器官」に由来することを示唆している。また、胚の末梢神経系の感覚器について、個々の感覚器の個性獲得に必要な遺伝子の発現調節機構を解析した。これにより、感覚器の個性を支配する体節内位置情報の分子的実体が明らかになると期待される。



eyeless 遺伝子によって誘導された異所的な眼

主な発表論文

- (1) Kubota, K., Goto, S., Eto, K. and Hayashi, S. EGF receptor attenuates Dpp signaling and helps to distinguish the wing and leg cell fates in *Drosophila*. *Development*, 127, 3769-3776 (2000)
- (2) Goto, S., Taniguchi, M., Muraoka, M., Toyoda, H., Sado, Y., Kawakita, M., and Hayashi, S. UDP-sugar transporter implicated in glycosylation and processing of Notch. *Nature Cell Biol.*, 3, 816-822 (2001)
- (3) Minami, M., Kinoshita, N., Kamoshida, Y., Tanimoto, H., Tabata, T. brinker is a target of Dpp in *Drosophila* that negatively regulates Dpp-dependent genes. *Nature*, 398, 242-246 (1999)
- (4) Tanimoto, H., Itoh, S., ten Dijke, P., and Tabata, T. Hedgehog creates a gradient of Dpp activity in *Drosophila* wing imaginal discs. *Mol. Cell*, 5, 59-71 (2000)
- (5) Niwa, N., Inoue, Y., Nozawa, A., Saito, M., Misumi, Y., Ohuchi, H., Yoshioka, H., Noji, S. Correlation of diversity of leg morphology in *gryllus bimaculatus* (cricket) with divergence in dpp expression pattern during leg development. *Development*, 127, 4373-4381 (2000)
- (6) Kramer, S., Okabe, M., Hacohen, N., Krasnow, M. A., and Hiromi, Y. Sprouty: a common antagonist of FGF and EGF signaling pathways in *Drosophila*. *Development*, 126, 2515-2525 (1999)