

体の成長と組織の成長の速度を調節する仕組みをハエで解明

～進化のメカニズムに関わる可能性～

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院理学研究科の大澤 志津江 教授、赤井 菜々美 研究員らの研究グループと京大生命科学研究科の井垣 達史 教授の研究グループは、体の成長に遅れが生じた際に、翅成虫原基^{注1}と呼ばれる組織が、自らの細胞を殺しながらその分余分に細胞をうみだす「細胞の入れ替え（細胞ターンオーバー）」をさかんに行い、これにより、体の成長速度の遅さと足並みを揃えることを発見しました。すなわち、体の成長に合わせて組織もゆっくりと成長するのではなく、ターンオーバーをさかんに行うことで、組織の実質的な成長速度を遅らせるという、まさに生命の神秘に迫る現象が発見されたといえます。

成長中の体が様々な攪乱に対処する過程で、そのプロセスに遅れが生じることがあります。しかしながら、組織を構成している細胞集団が、個体の成長遅延に対してどのように対処し、正常に発生しているのか、その仕組みは分かっていませんでした。研究グループは、幼虫期の成長が遅いショウジョウバエ *Minute* 変異体（※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）をモデルとして用い、ショウジョウバエ幼虫の成長が遅れた際に、翅成虫原基が細胞ターンオーバーをさかんに行なって成長速度を遅らせること、そして、この細胞ターンオーバーを遺伝学的に抑制すると、種々の翅脈のパターンや形態異常が翅（はね）に出現することを見いだしました。すなわち、個体の成長速度と足並みを揃えるために行われる「細胞ターンオーバー」機構は、様々な表現型（翅脈のパターンや形態）が翅に出現することを抑制しており、この機構が破綻すると生物の進化が引き起こされ得ることを示唆しています。また興味深いことに、今回モデルとして用いた *Minute* 変異体と同様のリボソームタンパク質遺伝子のヘテロ変異が様々なヒトの疾患（リボソーム病^{注2}）と総称される）を引き起こすことが知られています。したがって、本研究成果はリボソーム病の発症機序の解明や、将来的には新しい治療戦略を構築することに貢献することが期待されます。

この研究成果は、2021年1月28日付（日本時間1月29日午前4時）米国科学雑誌 *PLOS Genetics* オンライン版に掲載されました。

この研究は、文部科学省 科学研究費助成事業 新学術領域「細胞競合：細胞社会を支える適者生存システム」（26114002）、「進化制約方向性」（20H04866）、挑戦的研究（19K22423）、三菱財団、東レ科学振興会、稲盛財団、千里ライフサイエンス振興財団、山田科学振興財団の支援のもとで行われたものです。

【ポイント】

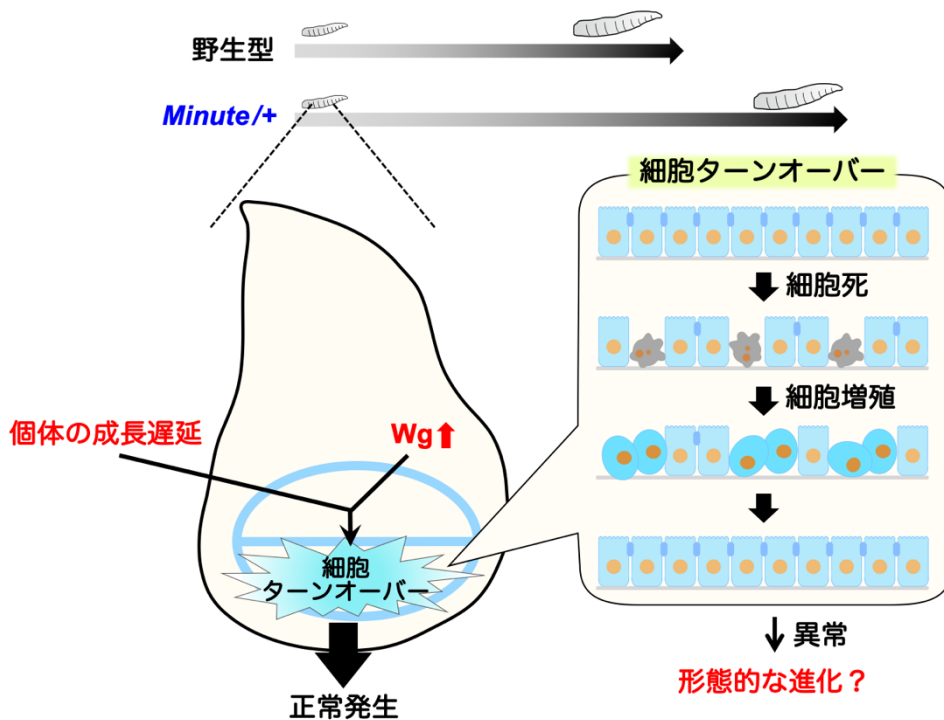
- ◆ ショウジョウバエ幼虫の成長が遅れると、翅成虫原基が「細胞ターンオーバー」をさかんに行い、これにより、幼虫の成長と“足並みを揃えて”成長していくことを発見
- ◆ 翅成虫原基での細胞ターンオーバー機構が破綻すると、様々な翅脈のパターンや形態異常が翅に現れることを遺伝学的実験により解明【生物進化と関連する可能性】
- ◆ リボソーム病を理解する上で重要な知見となり得る可能性

【研究背景と内容】

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す。突然変異や環境変化などの種々の内的・外的攪乱により、個体の成長に遅れが生じた際、その遅れを補正して正確な形・大きさの組織を形成する何らかの頑健（ロバスト）な仕組みが存在すると考えられますが、その実体はほとんど分かっていませんでした。研究グループは、このような個体の成長の遅れを補正する未知の仕組みを明らかにす

るために、ショウジョウバエ *Minute* 変異体に着目しました。*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す。重要なことに、*Minute* 変異体は幼虫期の成長が顕著に遅いものの、最終的には正常な形・大きさの組織が形成されます。すなわち *Minute* 変異体では、成長の遅れを補正して正常な組織形成を実現するためのロバストな仕組みが強く働いていると考えられました。そこで、*Minute* 変異体の幼虫期を詳細に解析したところ、驚くべきことに、翅成虫原基においてたくさんの細胞が死んでいて、その分、細胞が余分に生まれる「細胞の入れ替え（細胞ターンオーバー）」が行われていることを発見しました。また、この細胞ターンオーバーを遺伝学的手法により抑制すると、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りました。このことは、*Minute* 変異体の翅原基で誘導される細胞ターンオーバーが、翅に多様な表現型が出現することを抑制し、ショウジョウバエ特有の決まった形・大きさの翅を作り出す上で重要な役割を果たしていることを示唆しています。

では、どのような仕組みで *Minute* 変異体の翅原基に細胞ターンオーバーが引き起こされるのでしょうか。研究グループが解析を進めた結果、幼虫期に成長が遅れると、翅原基で細胞ターンオーバーが引き起こされること、さらに *Minute* 変異体においては、分泌性タンパク質 *Wingless*^{注3)} の発現が翅原基で上昇しており、これが細胞ターンオーバーを増幅させることが分かりました。すなわち、幼虫期において個体の成長が遅れると、翅原基において細胞ターンオーバーが起きて、それにより、組織の実質的な成長速度を遅らせて、個体の成長に足並みを揃えているものと考えられました。そして、この細胞ターンオーバー機構に異常をきたすと、翅脈のパターン異常や形態異常等が引き起こされ、形態進化が引き起こされ得る可能性が考えられます（図）。



【成果の意義】

本研究により、個体の成長が遅れた際に、細胞ターンオーバーをさかんに組織で行うことで、個体と組織の成長が足並みを揃えることが明らかとなりました。翅成虫原基における細胞ターンオーバーは、多様な表現型が翅に出現することを抑制し得ることから、多細胞生物の進化を考える上でも重要な細胞集団挙動である可能性があります。また、ヒトの疾患として近年着目されているリボソーム病は、*Minute* 変異体と同様にリボソーム関連遺伝子の異常を原因としています。興味深いことに、リボソーム病では、その症状が特定の臓器・組織のみに現れることが知られています。すなわち、リボソーム病の症状が、特定の臓器・組織における細胞ターンオーバー機構の破綻により引き起こされている可能性も考えられ、いまだ大きな謎であるリボソーム病の発症機序の解明に将来的にはつながることが期待されます。

【用語説明】

注1) 翅成虫原基：将来翅のブレード領域を形成する幼虫期の上皮組織

注2) リボソーム病：リボソーム関連遺伝子の異常を原因とする疾患の総称。先天性の赤血球造血障害を示すダイヤモンド・ブラックファン貧血や、後天性血液疾患である5q欠失症候群、先天性無脾症などが挙げられる。

注3) Wingless：ショウジョウバエの分泌性タンパク質の一つで、哺乳類のWnt（ウイント）に相当する。形態形成において重要な役割を果たす。

【論文情報】

雑誌名：*PLOS Genetics*

論文タイトル：Epithelial cell-turnover ensures robust coordination of tissue growth in *Drosophila* ribosomal protein mutants

著者：

赤井 菜々美（名古屋大学大学院理学研究科）

大澤 志津江（名古屋大学大学院理学研究科）

山銅 ゆかり（京都大学大学院生命科学研究科）

井垣 達吏（京都大学大学院生命科学研究科）

DOI: 10.1371/journal.pgen.1009300