

ゼブラフィッシュにおける体節形成の分子メカニズム

○川原 敦雄 (京大医学研究科)

キーワード: ゼブラフィッシュ・体節形成・未分節中胚葉・GADD45β・モルフォリノ

著者連絡先: atsuo@hmro.med.kyoto-u.ac.jp

【目的】

脊椎動物の体が規則的な分節性を構築できるのは、初期発生過程で未分節中胚葉から一定の間隔で、体節がくびれ形成されることを基盤としている。体節形成は、体節時計遺伝子による周期性の確立、それに連動した連続的な位置情報制御因子による分節位置の決定により制御されている。この時、体節を形成する細胞は、未分化な状態から MyoD などの分化決定遺伝子を発現する細胞へと変換されるが、その分子メカニズムは十分に理解されていない。我々は、ゼブラフィッシュのシステムを用いて、初期発生過程に領域特異的発現を示す遺伝子を *in situ* スクリーニング法で検索した。この過程で、まさに体節が形成されている時期に体節の境界領域に一過性に発現する遺伝子を同定した。この遺伝子は、哺乳類の培養細胞を用いた解析から細胞周期制御因子として知られていた GADD45β 遺伝子であった。この遺伝子の初期発生における機能は明らかにされておらず、本研究では、GADD45β の体節形成における役割を明らかにすることを目的とする。

【結果】

図 1 に現在考えられている体節形成の分子メカニズムのモデルを示す。体節は (新しく作られる体節を S0、準備段階のものを S-I とする)、一定の間隔と時間ごとに未分節中胚葉から形成される。未分節中胚葉において、Notch 関連遺伝子の周期的発現が認められ、これが体節形成の分子時計として機能している。また、分節ポイントの位置情報は、FGF などのシグナル伝達系により制御されている。最近、体節変異体 *fss* の原因遺伝子が、新規の T-box 転写因子 *tbx24* であることが明らかとなった。この *fss/tbx24* が、分節遺伝子 (*Mesp* や *PAPC*) の発現を制御している。我々は、ゼブラフィッシュの GADD45β 遺伝子が、未分節中胚葉前部の非常に限られた領域に周期的に発現誘導され

ることを見出した。この遺伝子の体節期後期での発現は、Notch シグナル変異体 (*mib*, *aei*) および体節変異体 (*fss*) において抑制されていることから、これらの因子により発現誘導が制御されていると考えられた。さらに、GADD45β 遺伝子の体節形成における役割を調べる目的で、GADD45β 遺伝子 RNA の受精卵へのインジェクションを行った。図 2 に示すように、GADD45β 遺伝子の強制発現を行った領域で、分節形成異常を示した。この時、未分節中胚葉における *her1* (Notch 標的遺伝子) の発現および体節における MyoD の発現が強く抑制されていることが分かった。

【考察】

今回、ゼブラフィッシュの GADD45β 遺伝子が、新たに体節形成の重要な制御因子であることが明らかとなった。今後、GADD45β 遺伝子が、他の機能分子との相互作用の有無を含め、どのようにして体節形成を制御しているかを明らかにしたいと考えている。

図1: 体節形成の分子メカニズム

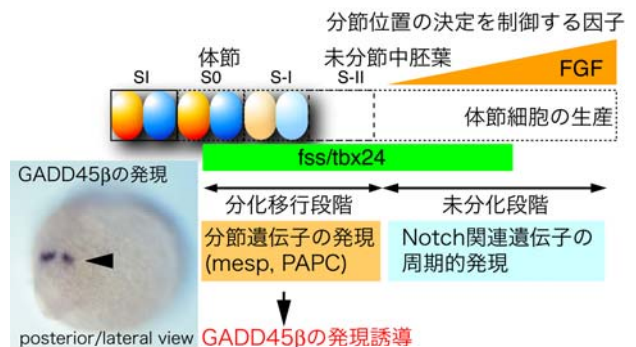


図2: GADD45β RNAの強制発現実験

