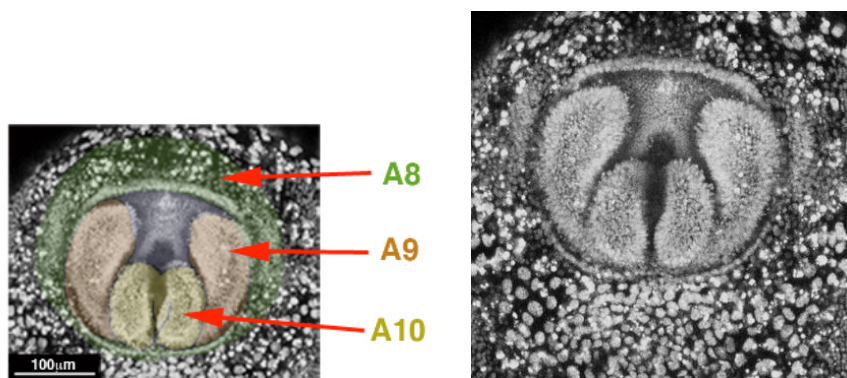


アポトーシスが組織形成のアクセラを踏む

2011年5月9日

アポトーシスは細胞が自ら死んでいく現象で、発生過程でも重要な役割を果たしている。動物の四肢における指の形成が代表例だ。四肢の先端は最初扇状の面としてつくられるが、水かきにあたる部分の細胞が自ら死に、その結果独立した指が形成される。これは細胞の除去によって形がつくられる例だが、近年、アポトーシスがより多様なかたちで組織形成に寄与していることが明らかになりつつある。

理研 CDB の倉永英里奈チームリーダー（組織形成ダイナミクス研究チーム）らは、ショウジョウバエの雄性外生殖器の回転運動をモデルにした研究で、アポトーシスが回転運動を加速し、正常な外生殖器の形態を導いていることを明らかにした。この研究は主に東京大学薬学部（三浦正幸教授）在職時に行われ、*Development* 誌の4月号に掲載されている。

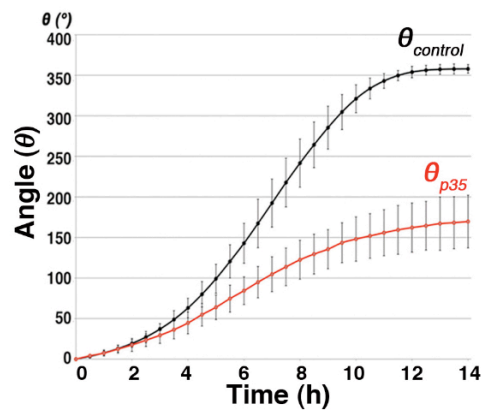


（左）蛹化後 24 時間の外生殖器原基。（右）外生殖器の回転運動（ムービー）。いずれも全ての細胞核を蛍光タンパク質によって可視化している。

倉永らは、遺伝学的解析に優れたショウジョウバエを用い、組織形成におけるアポトーシスの役割を探ってきた。1930 年代に、雄性外生殖器はその形成過程で 360 度回転することが報告され、その後 1990 年代に、アポトーシスの関連因子を欠損した変異体では、この回転が不十分になることが示されていた。回転が不十分だと生殖能が低下し、また、外生殖器につながる輸精管が短くなってしまふ。今回倉永らは、この回転運動の詳細なライブイメージングに成功した。

外生殖器の原基は胚の後端に位置し、リング状の形をした A8、その中心に位置する A9、A10 の 3 つの部位で構成される。倉永らはまず、細胞核を蛍光タンパク質で可視化し、これらの部位の動きをライブイメージングで観察した。すると、回転運動は蛹が形成されてから約 24 時間後に始まり、約 12 時間かけて 360 度回転していた。一方、アポトーシスを引き起こすカスパーゼを抑制した場合、同様のタイミングで回転運動が始まり、同様に 12 時間かけて回転するにもかかわらず、回転が不十分のまま止まってしまうことがわかった。そこで、回転速度を定量的に

解析すると、正常な回転は4つのステップ、すなわち開始、加速、減速、停止で進行していた。一方、アポトーシスを抑制した場合、加速ステップが持続せず、回転速度が不十分になるようだった。



正常個体（黒）とカスパーゼ抑制個体（赤）における回転運動の速度比較（時間による角度を測定）。

次に、より高解像度のライブイメージングを行い、回転時の個々の細胞の動きを追跡した。すると、リング状のA8では、内側と外側で細胞の動態が異なり、内側はA9と共に360度回転するのに対し、外側は180度だけ回転していた。また、内側の細胞は、外側の細胞が回転を開始するのと同じタイミングで加速していた。これらの結果は、外側のリングの回転が、内側のリングの加速に関与していることを示唆していた。また、アポトーシスがA8で起きていることも初めて明らかになった。

そこで、アポトーシスを抑制した胚でA8を観察すると、内側の細胞の動きは正常だったが、外側の細胞の回転が止まっていることがわかった。また、正常胚の外側のリングにおいて、アポトーシスの頻度と加速度の変化を解析したところ、それらが明確に相関していた。これらの結果は、アポトーシスによって外側のリングが回転し、その力によって内側のリングが加速されることを示唆していた。実際に、アポトーシスの関連因子を活性化させると、回転速度が上がることも確認された。

倉永チームリーダーは、「外側のリングは『動く歩道』のような働きをする」と表現する。動く歩道に乗ることで内側のリングが加速し、決まった時間内に360度回転できるのではないかと言う。「アポトーシスがどのようにして回転の駆動力になっているのかについては、いくつかの可能性が考えられます。組織形成の過程で生じる細胞間ストレスをアポトーシスが解消することで、スムーズな回転運動を誘導しているのかもしれませんが、細胞が死んで生じた空間を周囲の細胞が埋める過程で力が生じて、回転の駆動力になっているのかも知れません。アポトーシスと組織形成の関係をより具体的に明らかにしていきたいと思います」と話した。