

ショウジョウバエ E-Id 転写因子制御系は細胞キラリティを介する 消化管の左右非対称性形成で機能する

石橋朋樹, 松野健治(理学研究科生物科学専攻)

ほとんどの多細胞動物は、頭尾軸、背腹軸、左右軸の 3 つの体軸をもつ。生物の発生過程で体軸がもたらす位置情報は、細胞や器官の適切な配置、ひいてはからだの形態が形成されるのに必須の役割を果たす。そのため、形態形成の分子メカニズムを理解するためには、体軸およびその向き(極性)の決定に関わる分子機構を明らかにする必要がある。これまでの研究から、頭尾軸と背腹軸の決定に関する知見は豊富に蓄積されており、これに関わる遺伝子群や、それらの遺伝子がコードするタンパク質の分子細胞生物学的な作用機序の理解が進んでいる(Arendt & Nübler-Jung, 1997; Kimelman & Martin, 2012; Levin, 2005)。左右軸についても近年理解が進んでおり、脊椎動物における左右軸形成機構が明らかにされた。しかし、無脊椎動物においては、左右極性を一意に定める遺伝的な機構はほとんどわかっていない(Blum & Ott, 2018)。

我々は、キイロショウジョウバエ(以下、ショウジョウバエ)の左右非対称性に着目し、無脊椎動物の左右極性形成機構を解明するために研究を行ってきた。ショウジョウバエでは、ヒトと同様、消化管が遺伝的に決まった左右非対称性を示す。消化管の左右非対称性は胚時期から観察され、左右極性が逆転する頻度は、野生型においてはほとんどゼロである(Fig. 1A,A')。何らかの遺伝子機能が欠失した突然変異体において、胚消化管の左右極性が逆転やランダム化していた場合、機能欠失した遺伝子が左右極性形成に必須であることがわかる。ショウジョウバエは、遺伝学的研究のための優れたモデル生物であり、ゲノムの全遺伝子を網羅する突然変異の誘発が可能である。これらの突然変異体の中から、胚消化管の左右極性に異常を示すものを探すことで、左右極性形成に関わる遺伝子を網羅的に同定できる。ショウジョウバエ胚消化管は、はじめは左右対称な形態をしているが、胚発生の進行に伴い、尾側から見て反時計回りに消化管が捻転することで、遺伝的に決まった左右非対称な形態をとる(Fig. 1B,B')。我々は、このような胚消化管の左右極性の異常を指標として、左右極性形成に関わる遺伝子を網羅的に探索してきた。

この結果、我々は、extra macrochaetae(emc)遺伝子の突然変異体において、胚消化管の左右極性がランダム化することを発見した(Fig. 2A,B) (Ishibashi *et al.*, 2019)。emc 遺伝子は、ヒトでは Id と呼ばれるタンパク質をコードしており、E と呼ばれる転写因子の活性を抑制すること(E-Id 制御系)が知られていた(Fig. 2C,C') (Wang & Baker, 2015)。そのため、emc 突然変異体では、E タンパク質の抑制が喪失することで、胚消化管の左右極性形成に異常が生じたと考えられた。我々はこの仮説を検証し、E-Id 制御系がショウジョウバエの胚消化管において左右極性形成機構に必須の役割を果たしていることを明らかにした(Fig. 2C,C') (Ishibashi *et al.*, 2019)。E-Id 制御系は、ヒトでは細胞の分化増殖制御に関わることが知られている。これに対して本研究では、E-Id 制御系が細胞の分化増殖制御とは無関係に、消化管の左右非対称な形態形成で働くことがわかった。

次に、E-Id 制御系による分化増殖制御非依存的な器官の左右非対称性形成機構を理解するため、消化管細胞の形態に着目した。前述の通り、ショウジョウバエ胚消化管は、はじめ左右対称な管が捻転することで、左右非対称な形態になる(Fig. 1B,B')。これまでに我々は、捻転前の左右対称な消化管では、消化管を構成する上皮細胞が左右非対称な形態をとり、その一方、捻転

後の左右非対称な消化管では、上皮細胞が左右対称な形態をとることを発見していた (Fig. 3A,B) (Inaki *et al.*, 2018; Taniguchi *et al.*, 2011). 我々は、この細胞レベルの左右非対称な性質を“細胞キラリティ”と名付け、細胞キラリティが器官レベルの左右非対称な形態変化を引き起こす原動力であることを示した (Inaki *et al.*, 2018; Taniguchi *et al.*, 2011). 我々は、E-Id 制御系はこの細胞キラリティを制御することで、分化増殖制御とは非依存的に、消化管の左右非対称性形成で働いているのではないかと考え、emc 突然変異体における消化管の細胞キラリティを計測した. その結果、emc 突然変異体では、細胞キラリティ形成に異常が生じていることを発見し、E-Id 制御系が細胞キラリティ形成に必須の機能をもつことを明らかにした (Fig. 3C) (Ishibashi *et al.*, 2019).

E-Id 制御系の異常は、ヒトではアルツハイマー病やガンなどの重篤な疾患の原因になることがわかっている (Wang & Baker, 2015). これまで、E-Id 制御系の異常による病態は、細胞の分化増殖制御の異常によると考えられてきた (Wang & Baker, 2015). 本研究が明らかにした E-Id 制御系による細胞形態の制御機構は、E-Id 制御系の異常による病態を解明するために、新たな視点を与えることができると考えられる.

なお、本研究は石橋朋樹博士 (現、京都大学農学研究科) によって施された.

- D. Arendt & K. Nübler-Jung (1997). Dorsal or Ventral: Similarities in Fate Maps and Gastrulation Patterns in Annelids, Arthropods and Chordates. *Mech. Dev.* **61**, 7–21.
- M. Blum & T. Ott (2018). Animal Left-Right Asymmetry. *Curr. Biol.* **28**, R301–R304.
- M. Inaki *et al.* (2018). Chiral Cell Sliding Drives Left-Right Asymmetric Organ Twisting. *eLife* **7**, e32506(1–21).
- T. Ishibashi *et al.* (2019). E and ID Proteins Regulate Cell Chirality and Left-Right Asymmetric Development in *Drosophila*. *Gen. Cells* **24**, 214–230.
- D. Kimelman & B. L. Martin (2012). Anterior-Posterior Patterning in Early Development: Three Strategies. *WIREs Dev. Biol.* **1**, 253–266.
- M. Levin (2005). Left-Right Asymmetry in Embryonic Development: A Comprehensive Review. *Mech. Dev.* **122**, 3–25.
- K. Taniguchi *et al.* (2011). Chirality in Planar Cell Shape Contributes to Left-Right Asymmetric Epithelial Morphogenesis. *Science* **333**, 339–341.
- L. H. Wang & N. E. Baker (2015). E Proteins and ID Proteins: Helix-Loop-Helix Partners in Development and Disease. *Dev. Cell* **35**, 269–280.

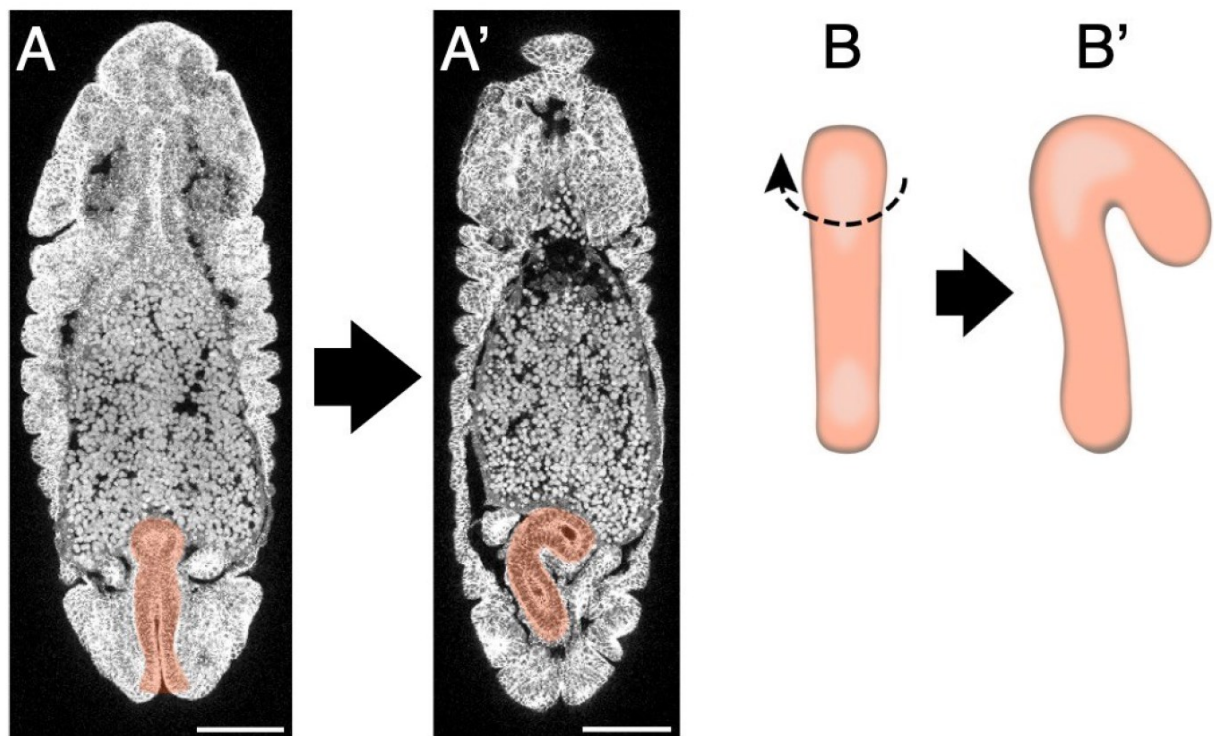


Fig. 1. ショウジョウバエ胚消化管は、遺伝的に決まった左右非対称性を示す. (A, A') ショウジョウバエ胚消化管が左右非対称な形態をとる発生過程. 胚消化管 (橙色網掛け) は、はじめ左右対称な形態をとる (A). 発生過程の進行に伴い、消化管は左右非対称な形態へと変化する (A'). (B, B') 胚消化管は、後方から見て反時計回りに捻転することで、左右非対称性をもつ.

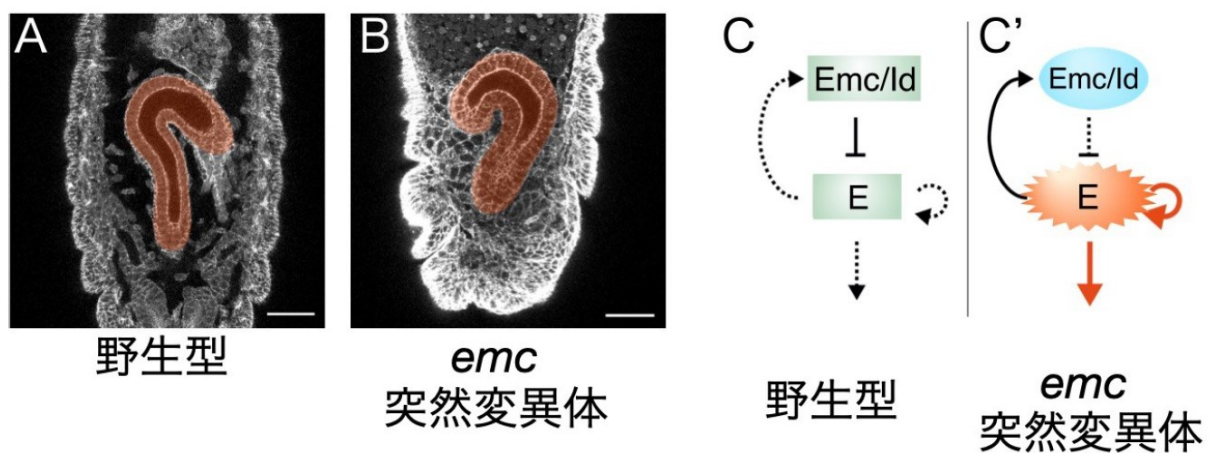


Fig. 2. E-Id 制御系は消化管の左右非対称性形成に必須である. (A, B) 野生型 (A) の胚消化管と比べて、*emc* 突然変異体 (B) の胚消化管は逆転する. (C, C') 野生型 Emc タンパク質は、E タンパク質を抑制している (C). *emc* 突然変異体では、この抑制が解け、E タンパク質が過剰活性化することで左右極性に異常が生じる (C').

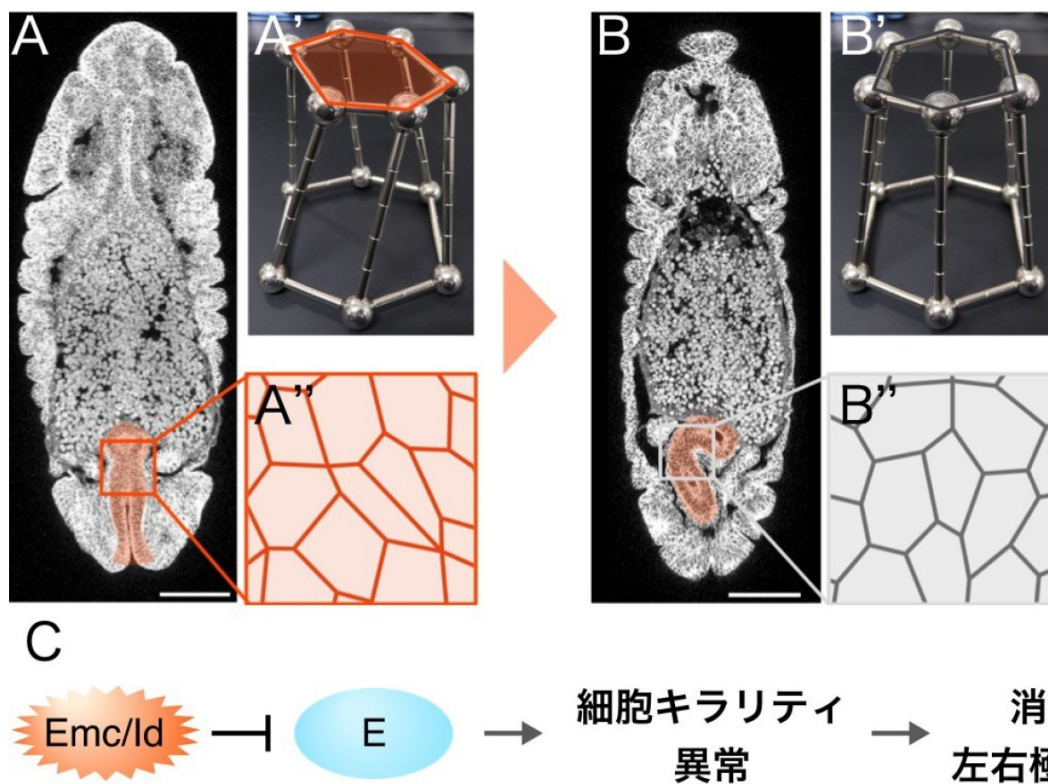


Fig. 3. E-Id 制御系は細胞キラリティ形成に必須である. (A) 野生型では, 消化管の捻転前(A)に, 消化管の上皮細胞は左右非対称に捻れた形態をしている(A';細胞キラリティ). 上皮細胞の頂端面は, 胚の前後軸に対して決まった方向に傾いている(A''). (B) 消化管の捻転後(B), 消化管の上皮細胞の細胞キラリティは解消され, 左右対称な形態になる(B'). 上皮細胞の頂端面も, 左右非対称性が失われる(B''). (C) 本研究により明らかになった E-Id 制御系による消化管の左右非対称性決定機構の模式図.