

ショウジョウバエ表皮組織に学ぶ秩序の安定化と再構成



研究ノート

梅津大輝*

Stabilization and Reorganization of Order: Insights from the Drosophila Epidermal Tissue

Key Words: Drosophila, Compartment, Boundary maintenance, Mechanical tension, Tissue remodeling

はじめに

多細胞生物の発生過程は、細胞数の増加、細胞移動、細胞形態変化といったダイナミックな過程を伴いながら、最終的に秩序だった組織構造を形成するプロセスである。発生はしばしば「設計図に従って組み立てられる過程」として比喩的に説明されるが、実際の組織形成は、個々の細胞が自律的に振る舞いながら相互作用する集団的現象として進行する。このような過程において、秩序はいかにして生み出され、維持され、あるいは大胆に作り替えられるのだろうか。

この問いに答えるために、ショウジョウバエは長年にわたり重要なモデル生物として用いられてきた。飼育の容易さや世代時間の短さといった実験上の利点に加え、遺伝学的操作、ライブイメージング、定量解析を組み合わせることで、発生現象を多階層的に解析できる点がその強みである。ショウジョウバエ研究は、遺伝学から発生学、さらに細胞生物学へと研究の焦点を移しながら、発生現象の理解を段階的に深化させてきた。

ショウジョウバエ研究の歴史と現在地

20世紀初頭、ショウジョウバエはトーマス・ハント・モーガンによって遺伝学のモデルとして導入され、形質の遺伝様式や遺伝子の染色体上での配置といった基本原理解明に決定的な役割を果たした。その後、クリスティアアーネ・ニュスライン＝フォル

ハルトとエリック・ヴィンヤスらの突然変異体の体系的解析を通じて、発生過程に必須な遺伝子群が同定され、ショウジョウバエは発生学研究の中心的モデルへと位置づけられるようになった。体節形成や前後軸・背腹軸の確立といった問題は、遺伝子発現パターンとして記述され、発生は分子レベルで理解できる対象となった。

しかし、こうした知見が蓄積されるにつれ、「どの遺伝子が、どこで、いつ働くか」という情報だけでは、実際の組織形態や細胞配置がどのように実現されるのかを十分に説明できないことも明らかになってきた。同じ遺伝子発現パターンを持つ細胞集団が、なぜ混ざらずに境界を保つのか、あるいは、なぜ発生のある時点では安定であった組織が、別の時点では大規模に作り替えられるのかといった問いである。

近年のショウジョウバエ研究をはじめとする発生生物学は、細胞生物学的・物理学的視点を積極的に取り込み、細胞の力学的性質や細胞間相互作用、さらには細胞集団としての振る舞いに注目している。発生は、遺伝子によって一方的に制御される過程ではなく、細胞集団が相互作用しながら秩序を生み出す動的プロセスとして理解されつつある。本稿で取り上げるコンパートメント境界の維持や表皮組織の入れ替わりの研究は、まさにこの流れの中に位置づけられる。

秩序の安定化:コンパートメントという発生の基本原理

発生過程における秩序の安定化を考える上で、コンパートメントという概念は中心的な位置を占める。コンパートメントとは、細胞が自由に混ざり合うことができる区画のことであり、系譜的に異なる細胞集団が互いに混ざらず、明確な境界を保ちながら発生を進める。コンパートメント境界は発生の過程で



* Daiki UMETSU

1976年4月生まれ
東京大学大学院 理学研究科 博士課程 (2006年)
現在、大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻 講師 博士(理学)
TEL : 06-6850-5805
E-mail: daiki.umetsu.sci@osaka-u.ac.jp

ずっと維持され、その組織のパターン形成の際の基点として用いられることから組織形成において非常に重要な役割を果たす。ショウジョウバエでは、表皮や翅原基など多くの組織において、前後あるいは背腹方向にコンパートメントが形成される¹⁾。

コンパートメントは無脊椎動物に特有なものではない。脊椎動物の発生においても、後脳の菱脳節や、四肢芽における前後・背腹・近遠位軸に沿った領域分化など、細胞系譜が保たれる区画構造が広く観察されている¹⁾。これらの領域では、細胞移動や増殖が活発に起こるにもかかわらず、境界を越えた細胞混合は厳密に抑制されている。したがって、コンパートメントは、動物門を超えて保存された発生の基本原理の一つと考えることができる。

ショウジョウバエ表皮におけるコンパートメント境界は、発生初期に決定された後、細胞分裂や細胞再配列が繰り返される状況下でも、驚くほど直線的な形状を維持する。この性質は、境界が静的な「壁」として存在することを意味するわけではない。ライブイメージング解析から、境界付近の細胞でも再配列は頻繁に起こっていることが示されている²⁾。重要なのは、再配列の起こり方に偏りがあり、結果として細胞混合が抑制される点である。

境界維持の物理的基盤として明らかになったのが、境界に沿った細胞間接着部位における力学的張力の増加である³⁾。細胞間結合の収縮過程が方向選択的に制御されることで、境界は乱されても元の形状へと戻る。この仕組みは、境界が揺らぎを許容しながらも全体として安定に保たれることを可能にしている。

さらに、力学的制御に加えて、細胞間接着分子の差異そのものが境界維持に寄与することも示されている⁴⁾。後部コンパートメント特異的に発現するToll受容体は、免疫応答とは独立に接着分子として機能し、同種細胞間の結合を強化する。この差次的接着は、境界に生じる局所的な歪みを自律的に修正し、張力の増加が顕著でない状況下でも境界の直線性を回復させる。ここから、コンパートメント境界は、単一の分子や力によって維持されるのではなく、複数の仕組みが重層的に働く自己組織化システムであることが理解される。

秩序の再構成:表皮組織の入れ替わりという極端な事例

一方、発生過程では、秩序が長期間にわたって安

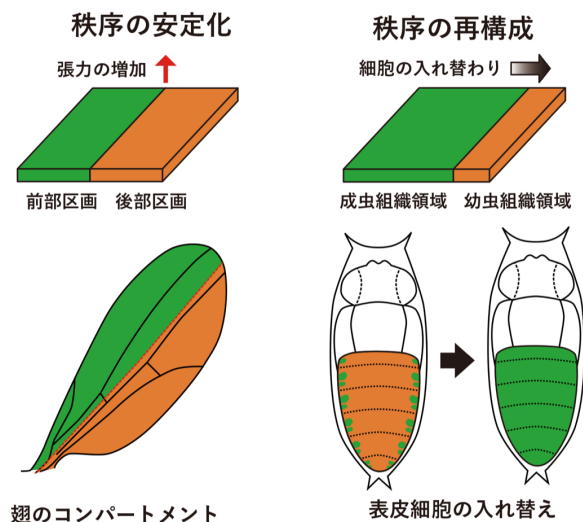


図 組織形成での細胞による秩序の安定化と再構成
秩序の安定化に重要な翅のコンパートメントと再構成の代表例としての表皮細胞の入れ替え

定に保たれるだけでなく、ある時点で大胆に作り替えられる局面も存在する。ショウジョウバエの変態期における腹部表皮は、その代表的な例である。この過程では、幼虫期に機能していた巨大な多倍体表皮細胞が除去され、成虫表皮を形成する前駆細胞に置き換えられる。

注目すべき点は、この大規模な組織再構成が、上皮としての連続性やバリア機能を維持したまま進行することである。細胞除去は無秩序に起こるのではなく、発生の進行に伴ってその速度や様式が精密に制御されている。詳細な解析から、表皮細胞ではエンドサイトーシス活性が時間とともに低下し、それに伴って細胞骨格構造や細胞間接着の性質が変化することが示されている⁵⁾。これにより、細胞は除去されやすい状態へと段階的に性質転換し、組織全体として迅速な入れ替わりが可能になる。この性質転換を担うのはEGFRシグナル伝達経路であることが示された⁶⁾。エンドサイトーシス活性が低下するにつれ、EGFRシグナルも減弱していく。これによって細胞が除去されやすい状態になると考えられる。

興味深いことに、EGFRシグナルの減弱に伴って、細胞死の様式自体も時間に応じて変化する。初期には単一細胞レベルで散発的に起こっていた細胞除去が、後期には複数の細胞がまとまって除去される様式へと切り替わる⁶⁾。この変化は、急速に拡大する隣接組織の成長に対応するための合理的な戦略と解

積できる。ここで見られる秩序とは、形態を固定的に保つことではなく、状況に応じて作り替えられる柔軟性そのものである。

おわりに

コンパートメント境界の維持と表皮組織の入れ替わりは、発生過程における秩序の安定化と再構成を象徴する二つの現象である。一方では、細胞集団の境界が揺らぎながらも保たれ、他方では、既存の組織が厳密な制御のもとに解体され、新たな秩序が構築される。これらは対立する概念ではなく、同一の発生プログラムの中で切り替わる制御様式と捉えることができる。

ショウジョウバエを用いた研究は、発生を静的な設計図の実現としてではなく、秩序が生成・維持・再編成される動的過程として理解する視点を与えてくれる。この視点は、脊椎動物を含む他の生物種や、さらには物理学・工学における秩序形成の理解にも接続しうるものであり、発生研究の現在地を示す重要な概念的基盤となるだろう。

参考文献

- 1) Dahmann C., Oates A.C., Brand M. (2011) *Nature Reviews Genetics*. Vol.12, 43–55.
- 2) Umetsu D., Aigouy B., Aliee M., Sui L., Eaton S., Jülicher F., Dahmann C. (2014) *Current Biology*. Vol.24, 1798–1805.
- 3) Landsberg K.P., Farhadifar R., Ranft J., Umetsu D., Widmann T.J., Bittig T., Said A., Jülicher F., Dahmann C. (2009) *Current Biology*. Vol.19, 1950–1955.
- 4) Iijima N., Sato K., Kuranaga E., Umetsu D. (2020) *Nature Communications*. Vol.11, 6320.
- 5) Hoshika S., Sun X., Kuranaga E., Umetsu D. (2020) *Development*. Vol.147, dev179648.
- 6) Yuswan K., Sun X., Kuranaga E., Umetsu D. (2024) *PLOS Biology*. Vol.22, e3002823.

