

Theoretical study for the gene regulatory
network controlling the Dpp-dependent
morphogenesis in the wing imaginal disc of
Drosophila melanogaster

廣中, 謙一

<https://doi.org/10.15017/1441055>

出版情報 : 九州大学, 2013, 博士 (理学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : 全文ファイル公表済

氏 名：廣中謙一

論文題目：Theoretical study for the gene regulatory network controlling the Dpp-dependent morphogenesis in the wing imaginal disc of *Drosophila melanogaster*

(キイロショウジョウバエ翅原基において Dpp 依存的形態形成を支配する遺伝子制御ネットワークの理論的研究)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

キイロショウジョウバエはその小ささや飼育の容易さ、世代の短さから、多くの生物学研究においてモデル生物になってきた。特に、ショウジョウバエ初期胚は発生生物学に大きく貢献したシステムのひとつだ。ショウジョウバエ初期胚における最も有名な発見はホックス遺伝子だろう。ホックス遺伝子はショウジョウバエの体節のアイデンティティを決定するが、後に人間を含む他の動物でも同様の機能があることがわかった。単一の遺伝子ではなく、ショウジョウバエ初期胚における遺伝子ネットワークもまたシステム生物学の観点からよく研究されている。例えば、ある種のモルフォゲン(Hedgehog, Wingless, BMP など)の勾配形成に関わる遺伝子制御ネットワークは、個体間のゆらぎに対するロバストネスを与えることが知られている。

一方で、ショウジョウバエの翅原基(成虫における翅と胸背板に対応する幼虫期の上皮細胞集団)もまた、ショウジョウバエ初期胚と同じくらい遺伝子の機能に関して知識の集積があるシステムだ。翅原基では、2つの主要モルフォゲン Dpp と Wg が AP 方向および DV 方向のパターン形成をそれぞれ行う。特に、Dpp はモルフォゲンとしての機能だけでなく、胸背板における Wg の制御因子や組織全体の成長因子としての重要な役割も持っている。

こうしたショウジョウバエ翅原基の形態形成に関する深い分子的知見にもかかわらず、初期胚と比べて、翅原基における遺伝子制御ネットワークの生物学的機能について議論を行った研究の例は少ない。

この論文では、私はショウジョウバエ翅原基における Dpp 依存的形態形成に注目して、次の二つの問題を扱う。(i)まず、私は胸背板発生のための複雑な遺伝子制御ネットワークの生物学的機能について議論する(一章)。(ii)次に、私は翅原基の Dpp 依存的成長についての可能なメカニズムについて議論する(二章)。私は二つの章の内容を次のように要約する：

一章:複数のフィードバックループがショウジョウバエ胸背板発生における wingless 発現のロバストな局在化を実現している

器官の形態形成は器官原基における異なる遺伝子発現の空間パターン形成から始まるが、これはモルフォゲンによって生み出される位置情報に基づいている。正確な位置情報を作り出すためには、ロバストなモルフォゲンソースの局在化が必要だ。これは幾つかの異なるメカニズムによって実現できる：(i)モルフォゲンソースの空間配置におけるばらつきを減らすこと (ii)モルフォゲンのソースレベルのばらつきを減らすこと (iii)シャープな発現境界によってソースの局在を強め、モルフォゲン勾配を険しくすること、など。ここに、我々はショウジョウバエ胸背板発生における重要なモルフォゲンのひとつである wingless 発現の局在メカニズムに注目する。wg 局在のメカニズムは単

純なフィードフォワードループのネットワークモチーフのみによって理論的には実現できる。しかし、実際に生物に採用されている分子ネットワークはもっと複雑で、複数のフィードバックループとフィードフォワードループを含みながら協調的に働いている。システムの設計原理を知るため、我々はこれを三つの小さなモジュール（それぞれがひとつのフィードバックループを含む）に分解し、それらの役割を数理モデルを使って調べた。我々はどのように **wingless** 発現のための制御ネットワークが条件(i)-(iii)をロバストな局在化のために実現しているかを示す。

二章：細胞外の信号における特定の倍変化を検出するための細胞センサーのメカニズム

細胞のセンサー系はしばしば、入力の絶対レベルではなく入力の倍変化に対して応答を返す。このような性質は倍変化検出 (**FCD**) と呼ばれ、絶対レベルのばらつきが存在する環境シグナルにおける動的変化を正確に検知するために重要となる。先行研究は **FCD** を入力スケール不変性として定義し、そのような条件を達成する幾つかの生化学モデルを提案した。ここに、我々はまず先行研究の **FCD** モデルは対数微分器によって近似できることを証明する。対数微分器は入力スケール不変性の要件を満たすが、その応答の振幅と持続期間は入力のタイムスケールに強く依存する。これは倍変化検出の特異性と反復性における制限を設けてしまう。にもかかわらず、細胞による特異性と反復性を持った **FCD** (**srFCD**) はショウジョウバエの翅発生のコンテキストで報告されている。この事実に関心づけられ、先行研究の **FCD** モデルを拡張することによって我々は **srFCD** を実現するための二つの可能なメカニズムを提案する。ひとつは積分発火型だ：システムは入力の時間変化率を積分し、積分値が定数閾値に到達したとき応答を返すが、これは積分値のリセットを伴う。もうひとつは動的閾値型である：システムは入力レベルがある閾値に到達したとき応答を返すが、閾値の値は応答毎に定数倍される。これらの二つのメカニズムはフィードバックとフィードフォワードループを適当に繋げることによって生化学的に実装できる。二つのモデルの主な違いはそれらの入力履歴に関するメモリーだ。我々は二つのモデルを実験的に区別する可能な方法について議論する。