

136 特殊な細胞周期「核内倍加」の分子機序の解明	大原 裕也
---------------------------	-------

【目的】 多細胞生物の身体がつくり上げられる過程において、一部の細胞は有糸分裂による増殖を停止し、核内倍加と呼ばれる細胞周期を開始し成長・肥大する。核内倍加は分裂期を伴わずゲノム DNA コピー数と細胞サイズを増加させる細胞周期であるが、有糸分裂から核内倍加への切り替えがどのような分子機構で達成されているのかは解明されておらず、核内倍加が進行することによって惹起される下流シグナル伝達経路も同定されていない。そこで本研究では、ショウジョウバエ内分泌組織である前胸腺を対象に、これらの疑問点に迫るべく遺伝学的解析を行った。前胸腺における核内倍加の進行はエクジソンと呼ばれるステロイドホルモンの産生に必須であり、前胸腺から分泌されたエクジソンは幼虫から蛹への変態を誘発する。前胸腺において、「有糸分裂化から核内倍加への切り替え」または「核内倍加の下流経路」を制御する因子を阻害した場合、その個体はエクジソン産生が活性化しないことが原因で幼虫期において致死となり、それぞれの前胸腺は「細胞数の増加」および「正常な DNA 量」を示すはずである。本研究ではこの判断基準をもとに前胸腺選択的な RNAi スクリーニングを行うとともに、選抜した因子の機能解析を行った。

【方法】 前胸腺選択的に任意の遺伝子をノックダウンするために Gal4/UAS システムを用いた。前胸腺細胞の観察には免疫染色法を用い、遺伝子発現量を測定するために定量 RT-PCR を行った。

【結果】 701 遺伝子を対象とした RNAi スクリーニングにおいて、コントロール個体の前胸腺と比較して有意に前胸腺の DNA 量が低下しない 74 遺伝子が選抜された。この遺伝子群のうち、*dPIAS* (*Drosophila Protein Inhibitor of Activated STAT*) に着目し機能解析を行い、*dPIAS* ノックダウン個体はエクジソン合成酵素の一つである *neverland* (*nvd*) の発現が低下することにより幼虫で発生を停止することを見出した。この結果は、*dPIAS* は *nvd* の発現制御を介してエクジソン産生を制御することを示している。さらに、RNAi スクリーニングではノックダウンにより前胸腺細胞数が増加する 44 遺伝子が見出され、この遺伝子群に TRiC (TCP-1 Ring Complex) と呼ばれるタンパク質複合体のサブユニットが有意にエンリッチしていたことから、TRiC が核内倍加の開始を制御する可能性を検証した。その結果、TRiC を阻害した前胸腺では細胞数が有意に増加し、有糸分裂を駆動する因子・サイクリンの抑制因子である *Fzr* の核内局在が低下していたことから、TRiC は *Fzr* の制御を介して有糸分裂から核内倍加への切り替えを促進することが示唆された。以上、本研究ではショウジョウバエ内分泌組織である前胸腺を活用し、核内倍加の開始および下流経路を司る分子機構を明らかにする基盤を構築した。

核内倍加の開始制御機構および下流シグナル伝達経路のモデル

