

発生における細胞外シグナル因子の拡散ダイナミクス

三浦 岳

京都大学大学院医学研究科

生体構造医学講座 形態形成機構学教室

Takashi MIURA

Department of Anatomy and Developmental Biology, Kyoto University Graduate

School of Medicine

miura_takashi@mac.com

生物の形が作られる機構は様々であるが、その代表的なしくみの一つに位置情報仮説がある。これは、特定の領域から細胞外に拡散性のシグナル因子が放出され、その濃度勾配によって個々の場所で細胞の性質が決まる、というやり方である。このようなシグナル因子をモルフォゲンと呼ぶ。

位置情報仮説は、L. Wolpert によって 1969 年に提唱されて以来、分子実体は長い間不明だったが、最近になって、様々な因子がモルフォゲンとして働いている事がわかってきた。実際に細胞外の濃度勾配がどうなっているか、きちんと理解するには、拡散を調節する様々な要素について知っておかなくてはならない。まず、通常モルフォゲンは分子量が 20kDa 程度で、水溶液中の拡散速度は $100 \mu\text{m}^2/\text{s}$ のオーダーである。通常モルフォゲンの産生-拡散-分解をすべて含むモデルでは、拡散係数の他に分解速度の早さが濃度勾配の特徴長さに効いてくる。

まず、このようなモデルでどのような非自明な現象が理解できるのだろうか？ Eldar らは、モルフォゲン因子の産生量が半分になっても形態に異常が生じないメカニズムを理論的に提案している [1]。それによると、分子の分解が非線形で、かつ産生量が多い場合は、産生量が多少変化してもモルフォゲンの勾配の形はほとんど変わらないことが解析的に示せる。実際に、Sonic Hedgehog と呼ばれる重要なモルフォゲン因子の遺伝子が半分欠損して、mRNA の量が半分になっても、このマウスには形態的に全く異常が見られない。この仮説は非常に魅力的だったが、我々の行った実際のノックアウトマウスの解析ではそれとは矛盾する結果が出た。

また、このようなモルフォゲン分子の拡散ダイナミクスは技術的にどのように測定したら良いのだろうか？現在主に行われているのは、濃度勾配から推定する方法、Fluorescence Recovery After Photobleaching (FRAP) 、Fluorescence Correlation Spectroscopy (FCS)という 3 種類の方法である。このうちの FCS は、計測したい領域に蛍光タンパクを作らせておいてから、微小な領域に紫外線を当て続け、検出される蛍光の揺らぎの自己相関を見ることによって、個々の拡散している粒子が微小領域内に滞在する時間を計測するものである。Burkhardt らは、この方法を使って、実際にゼブラフィッシュの胚の中で FGF8 の拡散係数を計測した [2]。

参考文献

[1] Eldar, A., Rosin, D., Shilo, B.-Z., & Barkai, N. (2003). Self-enhanced ligand degradation underlies robustness of morphogen gradients *Developmental Cell*, 5(4), 635-646.

[2] Yu, S. R., Burkhardt, M., Nowak, M., Ries, J., Petrášek, Z., Scholpp, S., Schwille, P., et al. (2009). Fgf8 morphogen gradient forms by a source-sink mechanism with freely diffusing molecules. *Nature*, 461(7263), 533-536. doi:10.1038/nature08391