The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ゼブラフィッシュの模様形成における長距離作用をDelta-Notchシグナル経路が制御する
Author(s)	浜田, 裕貴
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/34594
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

〔　題　　名　〕

ゼブラフィッシュの模様形成における長距離作用をDelta-Notchシグナル経路が制御する

学位申請者　　浜田　裕貴

動物の体表に見られる模様は、アラン・チューリングにより提唱された反応拡散理論の最適なモデルとして研究されてきた。実験的な証明により、ゼブラフィッシュの模様形成においては2種類の色素細胞（黒色素胞、黄色素胞）の相互作用が重要であり、その相互作用は反応拡散理論の要素を満たすものであった。その相互作用とは、これら２種類の色素胞が近距離では互いに他方の色素胞存在を抑制しあうが、遠距離では黄色素胞は黒色素胞の生存を維持する働きがあるというものであった。しかし、この色素胞間の相互作用は主にin vivoでの観察結果から確認されたものであり、その作用の分子的な基盤はほとんどわかっていなかった。今回この分子的な基盤を解明することを目指した。遺伝子発現の解析から黄色素胞にNotchリガンドが黒色素胞にNotch受容体が発現していることと、Notchシグナル阻害剤への暴露とトランスジェニックフィッシュの作製から黒色素胞の生存には黒色素胞へのNotchシグナルの入力が重要であることがわかった。更に、黒色素胞が黄色素胞に対して長い突起構造を伸ばしていることを発見した。これらの結果からDelta-Notchシグナル経路が黒色素胞の突起構造を通じて、色素胞間で見られた黄色素胞が黒色素胞の生存を助けるのに働いていることが示唆された。今回の結果からゼブラフィッシュの反応拡散モデルで考えられていた遠距離の作用は、物質の拡散を介さない形で成り立っていることがわかってきた。

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（浜田　裕貴　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
主 査	教授	近藤　滋
副 査	教授	近藤　寿人
副 査	教授	濱田　博司

論文審査の結果の要旨

浜田裕貴氏は、ゼブラフィッシュの模様形成メカニズムの重要なキーである、黒色素細胞と黄色素細胞の長距離相互作用の実体に迫る研究成果を挙げた。
黒色素細胞と黄色素細胞のmRNAの発現プロファイルの違いをgene chipで解析し、その中から６つの候補遺伝子を選んだ。次に、それらの遺伝子をゼブラフィッシュに強制発現させて、模様変異を誘発する物を最終候補とした。選ばれた遺伝子はDeltaCであった。DeltaCは黄色素細胞に、対応する受容体Notch１Aは黒色素細胞にのみ発現していた。ノッチシグナルの阻害で黒色素細胞が死ぬこと、DeltaC,NICDの黒色素細胞における強制発現で模様に乱れ（黒縞の拡大）が起きることから、Notch-Deltaの刺激が黒色素細胞の生存に必要であることが証明された。さらに、膜局在型GFPを黒色素細胞に発現させることで黒細胞が長居突起を黄色領域に延ばして接触していることが明らかになった。以上の新知見は、魚の皮膚における模様形成原理において、新しい概念をもたらす。
これまで、動物の縞模様形成は、Turingの反応拡散原理が基本になっていると考えられており、実際に、模様の動きは正確にそれに従っていることが解っている。しかし、浜田氏の研究結果hによれば、長距離の反応は「拡散」によって伝えられるのではなく、突起による直接刺激である可能性が高い。
理論的には、いずれの方法を用いても同じパターンを作れることが解っており、基本的にはTuring Patternの一種ではあるが、「拡散」を使うシステムと比べて、模様の安定性は格段に優れていると想像できる。すなわち、生物界で使われる等間隔のパターン形成原理としては、突起によるシグナル伝達の方が重要であり、「拡散」に依存する現象は、実は少ないと推定できる。

以上は発生生物学における常識のひとつを破るものであり、概念的にも極めて重要な研究である。
また、既に発生額における権威のある雑誌Developmentに掲載されている。
以上から、博士号授与に相当すると判定した。

生命機能研究科　パタン形成研究室・教授　　近藤滋