

論文審査の結果の要旨

石松 愛

本論文は2章からなる。第1章では、分節時計における移動波出現に関する基本的なメカニズムを明らかにした。脊椎動物における体節は、円柱状の細長い組織 (PSMと呼ばれる)に、一定の時間おきに一定の間隔で前方より切れ目が入ることで形成される。この時・空間的周期性を支配するのは、PSMで機能する分節時計と呼ばれる生物時計である。分節時計は細胞を単位とする振動子の集合体であり、個々の細胞内では*her1*という遺伝子が自己転写抑制により発現のオン/オフを繰り返す。この細胞振動子は、振動子間で協調した位相差を維持することで、移動波を形成している。移動波はPSM後端で30分に一度生じ、前方へ進行したのち、PSM最先端で停止する。この停止の位置とタイミングで分節がおこることから、移動波は分節ダイナミクスを決定する重要な現象であると考えられている。しかし、移動波の出現過程およびそのメカニズムについては多くが不明であった。

本論文ではまず、詳細な観察により、移動波の出現過程を高い時間/空間解像度で記述した。その結果、移動波出現前には、局所的な同調振動が数サイクル観察されること、そしてその後、状態の遷移がおこり、移動波が出現することが明らかになった。次に、移動波出現のメカニズムに迫るため、分節時計における移動波が、振動場における波であるということを実験的に明らかにした。具体的には、波のトリガーが存在しない状況に正常細胞を暴露しても (*her1*/7欠失変異体に正常細胞を移植)、正常細胞は移動波出現時と同様、位相差をとまなう振動を開始したのである。さらに、振動場において、移動波の出現の引き金となるのはFgfという細胞外拡散性因子の前方への分布拡大であるということを示した。まず、Fgfビーズの移植により、異所的に*her1*の振動を誘起することに成功し、Fgfは*her1*の振動を開始させる物質であることを示した。次にFgfの空間分布の時間変化を、*her1*発現の空間分布の時間変化と詳細に比較することで、その2つは非常に良く一致したふるまいを示すことがわかった。これは、Fgfの分布拡大に伴って、Fgfによって開始される*her1*の振動領域も拡大する、すなわち初期位相差が与えられることを示している。一方、移動波は、振動数の空間勾配によって形成されることも知られており、分節時計の移動波においても振動数の空間勾配が存在することが近年報告されている。そこで、Fgfが振動数勾配形成にも寄与するかを調べるため、数理シミュレーションと実験の比較をおこなった。まず、シミュレーションにより、振動数を空間一

様に減少させた場合の空間振動パターンを予測した。次に、阻害剤によりFgfの活性を空間一様に減少させ、その時の*her1*の空間振動パターンを調べた。その結果、シミュレーションと実験の結果は非常によく一致することが判明した。この結果は、Fgf活性阻害によっておこったことは振動数の減少である、すなわちFgfは*her1*の振動数も制御している、ということが強く示唆された。以上から、第1章では、移動波出現においては、Fgfが中心的役割を担っており、初期位相と振動数勾配形成に同時に寄与していることを明らかにした。

第2章では、振動数勾配形成に関して、数理シミュレーションを用いた解析を行った。振動数勾配形成に関しては、Fgfが重要であることは第1章からわかっているものの、どのようにして形成されるかは未だ不明である。振動数勾配は、振動子が固有にもつ固有振動数の勾配により形成することができる。しかし、現時点では、固有振動数の計測は困難であり、実際に固有振動数がFgfからの制御を受け、勾配を形成しているかは不明である。本論文では、固有振動数に加え、前方境界条件にも注目して、振動数勾配形成にはどのようなメカニズムがあり得るのかを考察した。本論文で想定した境界条件は、境界細胞が自由に振動できる自由端と、位相が固定されている固定端の2つである。それぞれの場合について、生体で観察される空間パターンに近い波を再現するには、どのような固有振動数勾配が必要かを、位相モデルにもとづいて作成した数理シミュレーションを用いて予測した。その結果、自由端の場合には、固有振動数は、必ずPSM前端で0近くに低下する必要がある一方、固定端の場合にはたとえ固有振動数に空間勾配が存在しなくても、生体に近い波が再現できた。この結果は、固定端の方が固有振動数の変化に対してよりロバストに移動波を形成できることを示唆する。これまで分節時計に関して、境界条件に着目した研究は一切なく、本研究は移動波形成のメカニズムを考える上での境界条件の重要性を示唆する最初の研究である。

本研究により、移動波出現に関する基本的なメカニズム、さらにそれに関する境界条件の重要性が明らかになった。集団振動の時空間ダイナミクスは、様々な生命現象にわたって広く存在するが、その出現過程を記述し、メカニズムにまで迫った研究は、本研究が初めてであり、高く評価できる。

なお、本論文は、高松敦子氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。