

## ゼブラフィッシュの実験系で成長の不思議に挑む

亀井宏泰（金沢大学 理工研究域 生命理工学系）

健全な初期発生やそれに続いて起こる体成長は、我々ヒトを含め全ての動物にとって生命の萌芽を支える根幹的なイベントである事は云うまでもない。しかし、ヒトやそのモデルとして頻用されるマウスやラットでは（受精から胚の成長まで、基本的に母体内で進行するため）胚の操作や連続観察が困難であり、この過程を制御する分子の働きや後天的要因との関係については未だ多くの疑問が残されている。例えば、虚血や酸素濃度の低下は胚成長を制限する外的要因の一つだが、胎生のモデル動物で子宮内の酸素濃度を実験的に制御することは容易ではない。私は共同研究者らとともに、脊椎動物の初期成長の制御機構とそれに付随する生命現象の解明を目的に、ゼブラフィッシュ (*Danio rerio*) の実験系を用いて、特に酸素濃度の変化が胚の成長速度を変化させる仕組みについて研究を行ってきた。ゼブラフィッシュ胚は観察の容易さと優れた操作性を兼ね備えていることに加え、発生・成長が非常に速いことから、脊椎動物胚の成長制御機構を調べる上で好適なモデル動物だといえる。まず、我々は簡便かつ迅速に飼育水の酸素濃度を変化させる実験系を確立し、酸素濃度の変化がゼブラフィッシュ胚の成長と体成長促進の主要な要因であるインスリン・インスリン様成長因子シグナリング (Insulin/Insulin-like growth factor signaling: IIS) に与える影響を調べた。その結果、低酸素は IIS レベルの減弱を誘導し胚成長を鈍化させるが、一方で、低酸素環境下での細胞の生存に必要な IIS を最低限維持する仕組みも稼働させていることがわかった。さらに興味深いことに、低酸素で成長が遅滞した胚を再び常酸素条件に戻すと、急速な成長の回復、即ち『追いつき成長』が誘導された。そして、追いつき成長では通常の成長とは異なる様式で IIS が活性化されており、そのことが酸素の再供給に伴う加速成長に必要であることも明らかとなった。また、低酸素や酸素の再供給により生じる変化を細胞レベル・分子レベルでさらに追跡すると、多能性幹細胞の一つである『神経堤細胞』が追いつき成長の成立に不可欠であることや、(IIS 制御因子群のみならず) ヒトの低身長症に関わる転写因子やクロマチン構成分子、さらに種々のストレス応答関連分子等の遺伝子の発現も顕著に変化していることが見えてきた。これらの変化が組み合わさることで、厳しい環境で（成長を犠牲にしつつも）胚が生き抜く仕組みや、環境改善に合わせて成長を取り戻す現象が引き起こされるものと思われる。本セミナーでは、最新の成果も交えつつ、これまでの研究から見えてきた胚の成長制御機構の一端について上記の話題を中心に紹介する。

