

2020年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	心臓捻転を支える左右非対称な細胞挙動を駆動する分子機構 —4D イメージングで捉える細胞と分子の非対称な振る舞い—
キーワード	①発生、②心臓初期形成、③左右非対称形態形成

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	キドコロ ヒナコ 城所 比奈子	所属等	同志社大学 研究開発推進機構 助教
プロフィール	発生学は観察に始まり観察に終わるがモットーです。発生現象はとても複雑で、表に見えている事からはわからないことが沢山隠れています。隠れた根の部分まで掘り起こしてみると、思わぬところが互いに繋がっていたりします。急がば回れの精神で、見たい事や知りたい事だけに注目するのではなく、背後にある文脈まで掘り下げて明らかにして行くことが大切だと思っています。		

1. 研究の概要

生き物の形は、個々の細胞の挙動に依存してつくられる。受精卵が発生する過程では、胚内で前後、背腹、左右など身体の位置情報を与えるシグナルが細胞に指示を与え、細胞がこれに応える事で形づくりが進行する。しかし、これらのシグナルが細胞にどのような指示を出し、細胞がどのように変化することによって組織全体の形を創り上げていくかについては不明な点が多い。本研究では心臓の左右非対称形態形成をモデルにこの問題に取り組んだ。高解像度生体イメージングによって、胚内で起こっている心臓形成の様子をリアルタイムに可視化した。その結果、もともとシート状の心臓原基が、細胞の配置換えと変形によって急速に管状へと変形する事が明らかとなった。また、左側シグナルが働きかけることによって、左側細胞の性質が変化し、右側細胞よりも活発に配置換えや変形を行うようになる事、これによって非対称形態がつけられる事が示唆された。

2. 研究の動機、目的

生き物の形は、細胞の増殖や細胞死、変形など、単純な細胞挙動の組み合わせによってつくられる。胚には前後、背腹、左右などの体軸に沿った位置情報を細胞に伝えるシグナルが存在し、これらのシグナルを受け取った細胞がそれぞれの場に応じた振る舞いをする事で、形づくりは進行する。しかしこうした位置情報のシグナルが、生体内において細胞挙動をどのように調節し、形態形成を制御するのかはよく理解されていない。

我々ヒトを含む脊椎動物の心臓は、左右一対のシート状原基から形成される。左右シートは融合して一本の管と成る。管は初めまっすぐで殆ど左右対称であるが、決まった方向へ捻じれてループ形成する。ループ形成は、将来の房室を適切に配置し、血液循環路を確立するための重要なステップで、心臓原基の左側のみに発現する左側シグナル Nodal によって制御されている。しかし、Nodal が生体内において心臓細胞にどのように作用してループ形成を制御しているかは不明である。本研究はこの点の解明を目的とした。

3. 研究の結果

心臓ループ形成がどのような細胞挙動に支えられているかを調べるために、生きた胚において細胞挙動を可視化する生体イメージングを行った。その結果、心臓細胞が特定方向に並び替え（配置換え）や変形を起こす事によってシートの形を管状へと急速に変化させることが明らかになった。心臓細胞の挙動を左右で比較すると、左側細胞が右側細胞に比べて活発に配置換えを起こす事や、配置換え後に急速に変形を起こす事が分かった。これに対し、右側細胞は配置換えや変形が不活発であった。こうした細胞挙動の左右差が、Nodal シグナルによって制御されているのか、あるいは心臓が捻じれた結果、2次的に生じたのかを区別するために実験を行った。まず、心臓が捻じれることによって左右原基にかかる機械ストレスの偏りを除去し、等しい条件下で左右細胞の挙動を調べる実験を行った。その結果、機械ストレスが均等な条件下でも、細胞挙動に左右差が認められることが分かった。即ち、左側細胞の方が右側細胞に比べてより活発に配置換えを行い、急速に変形した。そこで次にこれらの細胞挙動と Nodal シグナルの関連を調べるために Nodal の機能阻害実験を行った。心臓細胞の挙動を 4D イメージングで解析すると、Nodal 阻害によって左側細胞の配置換えと変形がコントロールに比較して不活発になっていた。正常胚では認められていた細胞挙動の左右差が消失し、これに伴って心臓原基全体の変形についても左右差が消失した。以上の結果は、正常胚では Nodal が左側細胞の配置換えと細胞変形を促進していることを示唆している。Nodal が配置換えや細胞変形をいかにして促進するかを調べるために、これらの細胞挙動に関わる複数の分子について動態を調べた。その結果、左右細胞間で局在パターンの異なる分子が見出された。このことは Nodal がこれらの分子の動態を制御している事を示唆している。



図1 実験に用いるゼブラフィッシュ胚

4. 研究者としてのこれからの展望

既に解明されていると思われる事でも、丁寧に掘り下げていくと新しいことが見えてくることは往々にしてあります。自身の視点を大切に研究に取り組み、研究分野に貢献できる仕事ができるように広い視野を持って精進したいと思います。

5. 社会（寄付者）に対するメッセージ

この度は女性研究者奨励金をいただき御礼申し上げます。今回支援をいただいた事で解析を大きく進める事ができました。昨今は短期間で応用へ結びつく分野に研究費が集中しやすく、所謂基礎研究や学術研究は資金を得難い状況です。その様な状況下で、研究計画を評価していただけたことは日々の研究の励みになりました。本研究は私達の身体や器官が作られる際に、普遍的に細胞が示す挙動の制御メカニズム解明に取り組んでいます。細胞の挙動はこれまで培養細胞系を用いて、プラスチックディッシュの中で起こることを中心に詳細な研究が行われてきました。しかし生体内での環境や細胞の振る舞いはもっとずっと複雑です。生体内で実際に起こっていることを生体イメージングによって直接可視化する本研究のアプローチは、形づくりの原理理解に大きく貢献し、将来的に心臓やその他の臓器を人工的に創り出すなどの医療分野への応用も期待されます。