

細胞極性と細胞間力学相互作用による体軸決定機構の解明

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	ニシカワ マサトシ 西川 正俊
所属等	法政大学生命科学部 助教
プロフィール	細胞が自分で方向を決めるメカニズムに興味を持って研究しています。大学院前期過程まで機械工学を専攻した後に生物物理に転向しましたので、物理・数理科学的な手法を得意としています。実験だけでなく、画像処理やコンピュータによる数値計算を駆使して研究を進めています。また4年間のドイツ研究留学経験で、未知な領域が多い生命科学における学際的アプローチの重要性を学びました。

1. 研究の概要

受精卵から生物の複雑なかたちを作り上げるためには、前後・背腹・左右の体軸にしたがってさまざまな種類の細胞を正しく配置することが必要となる。このためには、自律的に胚内部の軸を決定し、極性を形成することが不可欠である。これは自発的対称性の破れと言われる現象であり胚が持つ重要な性質であるが、その機構については不明な点が多い。本研究は、線虫胚において背腹軸が確立する過程に着目して研究を行なった。背腹軸の非対称性は、第一卵割において細胞を二つに分割する分裂溝が一方向から進行することをきっかけとすることがわかっているが、どうやってその異方性を生み出すのかは明らかではない。

そこで本研究は、

- 細胞質流動によって収縮環へのミオシンの凝集が妨げられること
- 細胞質流動速度を低下させると分裂溝進行が等方的になること
- 細胞表層と細胞質との連結を弱めると分裂溝進行が等方的になること

を明らかにした。これらの結果は、細胞表層における張力によって引き起こされる細胞質流動が、張力発生因子の濃縮を抑制する、力学的フィードバック機構の存在を示すものであり、この機構によって分裂溝進行の異方性を生み出すことを示唆している。

2. 研究の動機、目的

一様なシステムから空間パターンを作り出すしくみについての研究は、1952年の Turing による先駆的理論から始まった。化学反応を起こす2分子種が、拡散性の違いによって縞や水玉、らせん模様などの濃度の空間パターンを作り出すことで空間対称性が破れる。このような自発的対称性の破れが発生過程で重要な役割を果たすと指摘した Turing の推測は正しく、動物の体表パターンや手指形成において Turing 機構がはたらいっていることが明らかとなってきている。

多くの多細胞生物は前後・背腹・左右の3つの体軸に沿った非対称性を作り出す。この非対称性は、受精などのイベントによって決まる極性をきっかけとするものと、胚の自発的な対称性の破れによって生じる極性をきっかけとするものがある。本研究で扱う線虫胚においては、受精直後に Turing 型の空間パターンが形成されて前後軸が決まる。そして、第一卵割で背腹軸に沿った対称性が破れる。この分裂溝は異方的に進行し、分裂によって生じる中央体遺残物の位置が前後軸の中心から外れる。中央体遺残物の位置は第二卵割の分裂軸を決定し、背腹軸が確立する。このため、第一卵割における分裂溝進行の異方性は、背腹軸確立の非対称性をもたらす。これは先に述べた Turing 型機構とは本質的に異なる、力学過程によって実現する自

発的対称性の破れである。本研究ではこの現象に興味を持ち、どうやってこのような異方的な分裂溝の進行を実現するのかの解明を目指して研究を行なった。

3. 研究の結果

細胞質分裂に伴って細胞質の流動が起こる。この流れは、細胞表層における張力の空間勾配から生じる表層流れに駆動され、分裂溝から細胞中心を通して極に向かう渦を作る。しかし分裂溝の進行が一方的になると、分裂溝の進行方向に沿った一方向性の流れが生じる。そこで、この流れは分裂溝の進行が進まない側で表層の流れを妨げ、収縮環の張力低下と分裂を抑制する可能性があると考えた。そして、**細胞表層と細胞質の流体力学的相互作用によって分裂溝の進行が一方向になるか？**を明らかにするために、以下の3点について調べた。

1. 表層流れと分裂溝の進行は同時に起こるのか？

分裂溝の進行に伴って収縮環に向かうミオシンの表層流れが起こることを見出した。分裂溝が進行しない側ではこの表層流れが観察されず、ミオシンの濃縮も起こらない。

2. 表層流れを抑制すると分裂溝の進行が等方的になるか？

RNAiによってミオシン発現量を低減させることで細胞質流動を抑制し、分裂溝の進行が等方的になることを見出した。

3. 細胞表層と細胞質との連結を弱めると分裂溝進行が等方的になるのか？

RNAiによって細胞質とのリンカーとしてはたらく因子の発現量を低減させると、細胞質流動の抑制と、等方的な分裂溝の進行を観察した。

以上の結果は、細胞表層における張力によって引き起こされる細胞質流動が、張力発生因子の濃縮を抑制する、力学的フィードバック機構の存在を示すものであり、この機構によって分裂溝進行の異方性を生み出すことを示唆している。

4. これからの展望

本研究で得られた結果は、細胞表層と細胞質の間ではたらく流体力学的フィードバック機構によって分裂溝進行の異方性が現れることを示している。これは力学的な過程が本質的に重要な役割を果たす、新規の自発的対称性の破れを生み出す機構である。このような分裂溝の異方的な進行は、左右軸形成にも関与している可能性がある。そこで、左右軸形成における細胞質流動を調べることで、細胞質流動による力学的フィードバック効果と対称性の破れについて発展的な研究が展開できると期待している。

細胞質流動はさまざまな細胞や胚で見られる普遍的な現象である。したがって、本研究で示した力学的フィードバック効果による自発的対称性の破れをもとに数理的理論基盤を構築することで、さまざまな生物種でみられる現象に適用可能な一般的枠組みとなるかもしれない。

5. 社会に対するメッセージ

本支援によって購入したコンピュータにより、顕微鏡画像のデータ処理や細胞質流動の数値計算など、計算コストの高い処理を高速で行うことが可能となりました。そのおかげで、1年間で新規性の高い発見ができたと思います。ここに感謝します。

本研究が着目する体軸決定機構は、生命システムが普遍的に持つ自律性の一例です。線虫のゲノム配列は20年以上前に決定されていますが、それだけでは発生過程の自律性は明らかになりません。そのような未知の領域では、学際的なアプローチが有効になります。本研究のような学際アプローチによって得られる新しい理解の枠組みは、自発的対称性の破れが本質的に重要となる試験管内臓器形成など医療・工学的応用分野への波及効果も期待できます。