

2014年3月8日(土)

都生研研修会「細胞極性と個体発生」

橋本昌和先生(千葉大学大学院 医学研究院 発生再生医学)

15:00~16:30

@都立国際高校

トピック1:細胞極性と左右非対称性

●イントロダクション:マウスの体軸形成

ショウジョウバエを含む多くの生物は *bicoid* 遺伝子に代表される母性効果遺伝子の mRNA が非対称に分布することにより、卵子の段階ですでに分子レベルの非対称情報を獲得している。そして、この非対称情報がのちの体軸形成のための情報を提供する。それに対して、ヒトやマウスといった哺乳類は分裂期の胚が高い操作性や適応能を備えていることから、卵子や受精卵の時期には分子レベルの非対称情報は獲得しておらず、そののちの発生段階における“非対称性の起源”をへて体軸形成のための情報を獲得するのであろうと考えられている)。では、“非対称性の起源”はいつ、どのようにして起こるのだろうか?

(<http://first.lifesciencedb.jp/archives/2913> より引用)

●マウスでの体軸決定

①背腹軸

・「内部細胞塊」の位置によって決まる(偏っている。偏っている側で着床する。着床した側が「近位」で背になる)

・その後、腹側に内部細胞塊が伸びていく。細長い状態(筒状?)になる。このときにはまだ「回転対称」と考えられている。

②前後軸

・遠位側(子宮壁と反対側)で細胞の移動が起こる(遠位→近位)。移動した側が「前」になる。これで前後軸決定。

・移動が起こる時期にはまだ「回転対称」と考えられているので、前後軸形成につながる遠位→近位の細胞の移動は、厳密にどこでどう起こるのか決まっていないと考えられている。つまり、前後軸が決定してから細胞が移動するのではなく、細胞の移動をきっかけとして前後軸が決定するということである。

③左右軸形成

・今日の話のメインテーマ。マウスでの左右軸形成のしくみはどのようにして解明されるのだろうか??

※内部細胞塊のできる位置はランダムなのか?

→まだ決着はついていない。

●左右対称が破られるしくみ

背腹軸と前後軸が決定すれば自動的に「左」と「右」は決まる。問題は、「左右の非対称性」がどのようにして生まれるのか、ということ。

われわれヒトに最も近いモデル動物であるマウスにおいて体の左右は受精後 8 日目に決定されます。この時期、体の正中線上に現れるノードと呼ばれる 200 の細胞群がもつ繊毛(2-3 μm の運動性をもつ微小管の束)が時計回りに回転し将来の体の右側から左側へ向かう流れ(ノード流)を発生させ、この流れがノードの左右で発現していた遺伝子の対称性を破ることで体の左右を決めると考えられています。

(<http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/gcoe/jp/events/achievement/two-rotating-cilia/>より引用)

- ・ 8日目胚で「左側」だけにL e f t yが発現している。
- ・ 「ノード」にあるへこみの細胞の「毛」が高速回転
→羊水の流れが生まれる
→羊水の流れがぶつかった壁にL e f t yが発現。
- ・ ノードの中の流れ(ノード流)が将来の「左側」を決めている！
- ・ 人工的に逆向きの流れを生み出すと、逆側が「左」になった！

●なぜ「回転運動」が「一方向の液体の流れ」を生み出せるのか??

流体力学の先生からの話。

軸が傾いていれば、回転運動から一方向の液体の流れを生み出せる。

壁に近い方は流れを生み出せない。壁に遠いところに動きだけが流れを生み出すことができる。

ノードの繊毛の回転軸は実際に傾いていた！

(回転軸の中心と、回転の軌跡の形から推測可能！)

繊毛の回転軸方向は位置に依存している。

後方に位置していたら後方に(これが大半)。

ごくまれに前方に位置しているものは前方に。

●左右軸決定の流れ(まとめ)

①繊毛は回転運動をしている。初期には基底小体(繊毛の根元の部分)は中央なので、一方向の水流を生み出すことはできない。

- ②基底小体（繊毛の根元の部分）の位置が発生が進むに従って胚後方にシフトする。
- ③細胞表面が「球面」になっており、回転の軸が中央からずれることにより、回転軸が傾く。
- ④傾いた回転軸は、細胞に近い側では流れをうまず、細胞から遠い側で流を生む。
- ⑤結果として、ノードという「へこみ」の中に一方向の流れを生み出す（対称性の破れ）。
- ⑥ノードの流れがぶつかった壁で Lefty が発現。「左」になる。

トピック2:長い鼻(マズル)の研究

●マズルの長さとお骨

嗅覚上皮の数が多いと嗅覚が鋭い。

頭骨で目よりも前の部分が長い。

骨が長いことが鼻が長くなるのに重要？

でも、実際には軟骨が先にできるので、軟骨細胞が伸びているのではないか？？

鼻骨の発生は、足場となる軟骨の発生が先にある必要あり。

マウスで鼻が伸び始めるのは、11日目。

11日目～12日目にかけてのところ、幅に対する鼻の高さの比率が急激に増える。その後は相似的に大きくなる。

このあたりで何か大きな出来事があったのでは？？

軟骨細胞が、「横に伸びている」

●収斂伸張

原腸形成は生物の形づくりの根幹をなす必須の生命現象である。原腸形成は単に腸を形成するための細胞運動ではなく、そのダイナミックで協調した細胞運動によって三胚葉をその後の形態形成のために正しく配置させ、球形の受精卵を頭尾軸に伸長した形態へと導く。この細胞運動は収斂と伸長 (*convergent extension*) という細胞運動からなることが知られている。胚の側方(左右)から細胞が正中線に向かって収斂し、左右からの細胞が互いに挿入し合うこと (*intercalation*) が前方に向かって伸長する原動力となる。

(http://www.nibb.ac.jp/catalogue/2006/pub_2021.pdf より引用)

- ・体を前後軸にのばすことに必要。
 - ・細胞増殖ではなく、細胞が移動することにより伸びる。
 - ・全体としては「長さをのばして、幅を狭める」
- ・これと同じメカニズムが鼻の高さの決定にも重要なのでは？平面内細胞極性が重要？？

●平面内細胞極性因子と鼻の高さ

- ・プリックル、ウイントをKOすると、鼻が高くなる。
- ・このとき、個々の細胞が野生型では極性化（横に長くなる）がみられたが、KOマウスでは極性化がみられなかった。

・細胞は、左右軸の方向に長くなる。その結果、細胞集団としては前後軸に伸びる。細胞の長さの伸びる方向と、細胞集団として伸びていく方向は90°違っている。

※イメージとしては、長さを伸ばそうとする方向に対してそれぞれの「ブロック」を横に伸ばすことで構造を「支えている」という感じ。レンガを積み上げて高さのある構造物を作ろうというときには、個々のレンガは伸びる方向に対して横向きに幅広のほうがよい（筆者注：あくまでもわかりにくい現象をわかりやすくするためのイメージであり、実際に力学的に構造を支えているわけではないと思いますが・・・）

・ウイント（分泌されて濃度勾配をつくっている）が上流、その下流で細胞内で働くのがプリックル。

・ウイント、プリックルのそれぞれのヘテロマウスは、鼻の高さは野生型と同じ。しかし、ダブルのヘテロマウスは鼻の高さが低くなる。

・イヌの頭の多様性は平面内細胞極性で説明可能なのでは??