文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究

動く細胞と場のクロストークによる秩序の生成

Cross-talk between moving cells and microenvironment
as a basis of emerging order in multicellular system

http://sci-tech.ksc.kwansei.ac.jp/d_biosci/cross-talk/

文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究
動く細胞と場のクロストークによる秩序の生成
Newsletter Vol.4

2015年1月発行
編集人　西脇 清二
発行人　宮田 卓樹
発行所　新学術領域研究
「動く細胞と場のクロストークによる秩序の生成」事務局
E-mail: kazunori@z6.keio.jp

Newsletter
Vol.4
January 2015

CONTENTS

01 領域代表あいさつ

領域内研究紹介

03 **神経堤細胞は水の如く器に従う**
栗山　正

05 **「山登り」をする海馬神経細胞のふるまい**
仲嶋　一範

07 **縞模様づくりの要素と作用**
渡邉　正勝

10 **アクチンストレスファイバーによる細胞の形・構造・力の再現**
長山　和亮

12 **後腎間葉の配置異常と腎・尿管奇形**
西田　満

13 **リンパ球の組織内移動のメカニズム**
木梨　達雄

15 **イノシトールリン脂質代謝酵素PTENが細胞膜を連続して結合・解離する**
安井　真人・松岡　里実・上田　昌宏

コラム

09 **この世はすべて「動き」「流れ」？**
宮田　卓樹

11 **科学者とあたま**
松本　悠希

18 **線虫フリークにはこたえられない遺伝子**
西脇　清二

開催報告

19 **第４７回　日本発生学会　シンポジウム開催報告**
伊原　伸治

20 **第４回「動く細胞と秩序」若手の会を終えて**
安井　真人

21 発表論文リスト

24 研究一覧

領域代表あいさつ

第8回領域会議

新学術領域「動く細胞と場のクロストークによる秩序の生成」（略称「動く細胞と秩序」）は，いよいよ５年目（最終年度）の終盤にさしかかっています．昨年度発行の「ニュースレター3」以降の取り組みを振り返ります．

2014年1月24-25日，第８回領域会議（慶應義塾大学日吉キャンパス 来往舎）．後半メンバーによるH25年度2回目の集まりでした．全員による口頭とポスター両方での発表が行なわれました．6月の初顔合わせの後，いろいろな共同の取り組みや新しい試みがなされてきている様子がよく分かりました．加えて，イメージングデータ解析に関しての「総合討論」が企画され（仲嶋さん），理研の横田秀夫さんに基礎から先端の取り組みまでをご紹介いただいたうえで，領域としてのサポート体制が議論されました（その後，木梨さんの音頭で「技術支援」の一環として実際に動き始めました）．

2014年5月，本領域のメンバーが多く執筆に関わった「細胞工学2014年6月号：動く細胞・群れる細胞」が発行されました．モデル系および手法の多様さを包み込んで営まれる本領域研究の特徴をにじみ出させながら，領域外の強力執筆陣からの寄稿と編み合わせつつ，細胞が「動く」「群れる」巧みさ・面白さと，その原理について紹介することができました．

5月30日，日本発生生物学会大会（名古屋，ウインクあいち）において当領域の伊原さん（遺伝学研究所），西山さん（熊本大）がオーガナイズしたシンポジウム「Integrated Approaches Toward Deeper Understanding of Morphogenesis」が開かれました．鳥居啓子さん（ワシントン大）による植物の気孔形成にまつわる細胞動態・分子機構，山本希美子さん（東京大）による内皮細胞の血流応答を介した血管リモデリング，Yu-Chiun Wang さん（理研CDB）による細胞の極性化制御を通じた上皮「folding」のしくみについての発表がありました．当領域からは，中垣さん（北海道大）が粘菌変形体の忌避行動を支える機構について，戎家さん（理研CDB）が側方抑制を通じた細胞集団の多様化について，それぞれ数理モデルを駆使した研究内容を紹介しました．企画・発表それぞれに，斬新・興味深いなどの反応を得ました（宮田個人調査）．なお，この年会の大会長は，日比さん（名古屋大）でありましたこと申し添えます．労をねぎらうとともに，周辺地区の学生に下さった会場係体験など，若人への配慮，感謝します．

第47回日本発生生物学会大会

9月4-5日，第4回「若手の会」が開かれました（熊本，火の国ハイツ）．最近噴火が取りざたされる阿蘇の麓でマグマのごとく熱き議論がなされました．ベストプレゼン賞には，ヘビの椎骨がなぜやたらに多いかを説いてくれた松原由幸さん（名大，鈴木孝幸さん指導），ベストポスター賞には，ゾウリムシの泳ぎに「膜興奮モデル」で挑んだ大木開登さん（北大，中垣さん指導）と，大脳の層形成に対して新たな数理モデルを駆使した松永友貴さん（慶應大，仲嶋さん指導）が選ばれました．この他にも「這う(crawl)」ということを語る発表，細胞内pHと細胞運動の関係，生体脳のシナプスや肺の感染を観てやろうという取り組みなどなど，大いに楽しませてもらいました．幹事各位（大阪大 内川徹さん，大阪大 安井真人さん，名古屋大 篠田友靖さん），ご苦労様でした．

2014年11月16-19日，国際シンポジウム「Force in Development」を共催（岡崎カンファレンスセンター，林茂生さんが共オーガナイザー）しました．これは「成果発表」の一つの場であると同時に，進行形から未来形でめいめいの研究を考える・見直す貴重な機会としても位置付け，企画されました．当領域が終始貫いてきた「ゆらぎ出る」（自己完結的でない・閉じない）意識のもと，領域の研究代表者や若手研究者が世界トップの研究者と身近に議論し合う場を持ちやすいようにと，基礎生物学研究所および新学術領域「秩序形成ロジック」と連携させていただきました．会では，当領域がずっと重視してきている「定量的観察・実験とモデル化の組み合せ」が飛び交い，上皮細胞，貪食細胞，心筋，神経管など多様な「動く細胞」の生き様を「力」に注目して問う研究が紹介されました．私は，胎生期哺乳類の「動く細胞」を対象とする立場（in vivoの「力」に関しては，かなり後進的）で，ショウジョウバエやアフリカツメガエル，ゼブラフィッシュなど当該テーマにおける「先行モデル系」から（圧倒されつつも）多くを学ぶことができ，自身の研究の「伸びしろ」を知り得た気分になれた，そんな嬉しさ

名古屋大学
大学院医学系研究科　教授
宮田　卓樹

を覚えました.

さて, 吉報を2つ. 当領域公募研究代表の三浦さん(九州大)が代表として申請された「からだの外でかたちを育てる」が「生命動態」CRESTで採択されました. 西山さん(熊本大)が参画されています. お二人の当領域における連携を知る立場として, 嬉しく思うとともに, 一層新しい研究が生まれることを大いに期待したいです. 片貝智哉さん(木梨チームの連携研究者として領域立ち上げ当初からご参画)が新潟大学教授に着任されました. 研究の推進力としての奮闘に加えて, 幾度も二光子顕微鏡の技術支援を担当下さいました. ますますのご活躍を祈ります.

最後に, 論文発表状況について簡単に数字のみ整理します. HPの2014年分で 43 論文. うち4報が「共同」. 2013年分で44論文. うち6報が「共同」. 2012年分で37論文. うち7報「共同」. 2011年分で42論文. うち5報「共同」. なお, 期間前半の公募研究代表者による成果については情報収集・掲示が遅れ気味ですので, 今後本格的に行う予定の「成果取りまとめ」作業の間に 2013-2014年分の数字が増えることになります. この原稿提出(11月末)以降の「2014年分」, また「2015年度の論文発表」も「成果取りまとめ」の中に盛り込まれますので, 期間後半での出会い・縁組みを通じて新たに動き始めた(現在進行中の)研究の成果がそうしたタイミングでの論文発表に至ることを願ってやみません(自らの研究でも大いに努力したいと思います). 「この領域が立ち上がり, そこで新しく生まれたのだ」と胸を張ることができる成果, すでにこれまでにも発することができていると思っていますが, 「最盛期」はこれからかと期待します. ゴールラインは「テープの20 m先」かもしれません. 3月末までも, それ以降も, 頑張ります・ましょう.

神経堤細胞は水の如く器に従う

栗山　正（秋田大学大学院医学系研究科）

研究の概要

現在、私はがん研究のラボ(@秋田大)にいますが、それ以前からがんと神経堤細胞の類似性に興味を持っていました。理想は発生とがんの2つの分野を行き来する研究ですが、今のところ仕事量x２、かかる時間もx２といった具合です。神経堤細胞というのは高い組織浸潤能・移動能を備えていると共に多分化能も持っている一過的なpopulationで、悪性のがんと特徴が似ています。今回報告した論文ではアフリカツメガエル神経堤細胞がいかに移動を始めるのか?という疑問が引き金となり、細胞接着強度を適度に調節することで、狭い空間を細胞が集団的に移動するのに必要な組織の流動性を獲得するメカニズムを明らかにしました[1]。がんの病理組織像において転移がん細胞が血管の様な狭い場所でもしばしば細胞集団として観察されるのはこのような組織の流動性の獲得によって集団移動が可能になって起こっているのかもしれません。

研究内容

1. カエルで神経堤細胞上皮間充織遷移(NC-EMT)研究

神経堤細胞(Neural Crest: NC)の研究、というとニワトリやウズラ胚を思い浮かべる人も多いでしょう。実際にN. Le Dauarin, M. Bronner, A. Nieto, C. Kalcheimと多くの神経堤細胞研究者は好んでニワトリ胚を使っています。アフリカツメガエルの神経堤細胞研究では主に神経堤細胞が出来上がるまでの特異化の研究が行われてきました。しかし移動前の神経堤細胞(Premigratory NC: PNC)がいかにして移動を始めるのかについて、またその分子機序については明らかになっていませんでした。ニワトリ胚ではPNCは神経管からのNC-EMTによって移動を始めます。一方、カエル胚では神経堤細胞は神経管に参加する事なく、神経板の外側に分化します。ニワトリの神経管はN-cadherinで接着している上皮構造であり、Apical(神経管の内側)からBasal方向(外)に移動して間質に出るのでEMTと呼んで差し支え無いのですが、カエルの場合、PNCはタイトジャンクションの無いN-cadherin接着細胞シートなのでPseudo-epithelialという状態にあります。Ap→B方向への移動も顕著ではありません。ニワトリ胚では一過的にN-cadherinが消失し、Cadherin-7が発現します。Cadh-7,11といったカドヘリンはホモフィリックな接着活性が低い事が報告されています。カエル胚ではCadherin-7に最も近いCadherin-11がPNCから発現しています。またニワトリ胚のPNCに発現する接着分子Cadherin-6Bはカエルではプラコード領域に発現しているので実質PNCに発現する接着を担う分子はカエルではN-cadherinだけ、という事になります。しかし我々が見た限り生体内において一過的にでもN-cadherinの発現が消失する事はありません。そして何より異なるのは神経管を離れたNCがカエル胚では集団的に移動していくのです。我々は既知の事象を説明する為に様々な動物種で調べられた論文を参照しますが、当初我々が比べようとしていたのはニワトリ胚のNC-EMTとカエル胚のpseudo-Epithelial cell to collectively migrating Mesenchymal cellular sheet Transition（図1）だったのです。同じであれば先行研究の焼き直し、違いすぎると比べるのも大変でした。

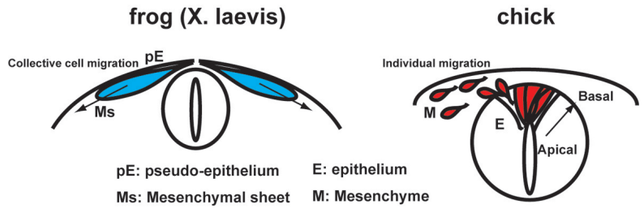


図1　カエル胚CCMとニワトリ胚NC-EMTの違い

2. Solid-like to Liquid-like Transition (SLT)

始めのアイディアとして、神経堤の移動トリガーになるものは何か?を探していました。カエル胚の神経堤細胞は形態的に何のサインもなく、腹側に移動を始めます。がんにはがん自身が分泌して自身の転移・浸潤を促進する因子があり、その中の１つAutotaxin (ATX)はメラノーマの培養上清から単離され、メラノーマの浸潤を促進する活性がある事が分かっていました。ATXはLysophosphatidic Acid(LPA)の生合成に関わる細胞外酵素だったのです[2]。同様に神経堤細胞もオートクリン的に移動を開始するかもしれないと考えました。それならばLPAの受容体が神経堤細胞に発現しているはず、発現を調べるとLPAR2が神経堤細胞特異的に発現していました。LPAR2の機能をモルフォリノオリゴで阻害すると生体内の神経堤細胞移動が抑制されました。

LPAR2の阻害胚では神経堤細胞の細胞間接着が解除できない事がこの表現形に繋がっている事が分かりました。生体内において、カエル胚神経堤細胞は集団で移動します。元々集団で移動するのに細胞接着が邪魔になるというような事はあるのでしょうか?

集団的細胞遊走の通り道に微小トンネルを置くとLPAR2を阻害した集団は通り抜けることができませんでした。集団内の細胞の位置関係のリアレンジメントに関わる因子がLPAR2だったのです（図2a）。ここで二次元の培養の細胞の動きに注目しました。集団内の細胞の個々の動きを追跡すると、物理で言う固体(Solid)から流体(Fluid)への相転移の際の粒子の動きの変化に似ている事が分かったのでした。(図2b)もう一点特筆すべきはN-cadherinの制御です。細胞接着が異常に安定化するというのはどのような状況でしょうか?確かに免疫染色では

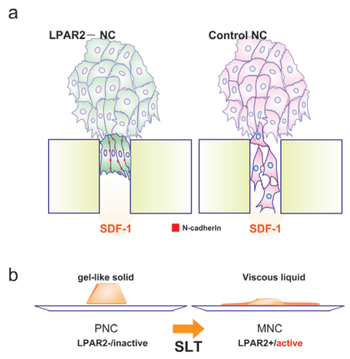


図2　Solid-To-Liquid Transition (SLT)

局在が濃くなりましたが、ニワトリNCの様にN-cadherinの切断が起きなくなっている訳ではなく、mRNAのレベルが変わった訳でもありませんでした。そこでN-cadherinの細胞外ドメインをパルスラベルしてその蛍光を追跡しました。すると、N-cadherinの細胞表面での寿命がLPAR2阻害NCで2倍になっていました。LPAR2のシグナルは細胞接着装置のターンオーバーの頻度を高くすることで細胞同士の位置関係をリアレンジする活性を担っていたのです。

3. LPAはがんと神経堤細胞の移動トリガー分子

最初の疑問は何が神経堤細胞移動をトリガーするか？でした。これはおそらく神経堤細胞は移動の初期から細胞外の基質などに囲まれていて移動を開始するにはSLTを獲得する、つまりLPAシグナルが活性化することが重要になると考えられます。このタイミングと同時期にLPAR2の膜内のリン酸化が起こります。この論文では示されませんでしたがこのリン酸化依存的結合因子もいくつか発見しています。LPAR2はターンオーバーの頻度を「適度に」上昇させますが、それによってN-cadherinや細胞接着が完全に失われる訳ではありません。また、N-cadherinの機能阻害も移動を阻害しました。我々が発見したSLTはEMTに置き換わるものではなく、これまでincomplete EMTなどと記載されてきたEMTの途中段階を詳細に記述したものだと考えています。この「適度な」細胞接着強度の獲得というのが「複数の異なる構造の接着装置の使い分け」ではないかという作業仮説の元で研究を行っています。

4. カエル神経堤細胞にEMTはあるのか？

途中段階、と書くと神経堤の移動前にEMTはスタートするのか？という話になります。ツメガエル外胚葉(E-cadherin+)にZic1+Pax3を発現させると既知の神経堤細胞分化マーカーを発現し、N-cadherinが発現します（E→Nカドヘリンシフト）[3]。Zic1,Pax3それぞれの発現領域からは外胚葉から分化した様々な組織が誘導されます[4]。神経堤細胞自身は移動する前に発生運命が制限されているという論文[5]もあります。未だ構想途中ですが、“外胚葉系幹細胞”が存在して成体までどこかで保持されているかもしれないと考えています。実際、発生後期において神経堤**幹**細胞は実験的に単離することができますが、初期PNC領域にp75NTR(神経堤幹細胞のソートに使う)は発現していません。E-cadherin陽性の上皮がんでEMTが起こるとしばしば**がん幹細胞**が出現します。ここで再度がんとの類似性を考えると、PNCは未知の“外胚葉系幹細胞”≒がん幹細胞から分化する細胞でWnt刺激で分裂するがん前駆細胞に相当し、MNCは前駆細胞から分化した転移がん細胞と見ることができます（図3）。カエルではNC-EMTではなくproper EMTが分化に働き、その途中でSLTを使って集団移動する。この様に考えると神経堤細胞とがんの整合性が高まるので今後、様々な検証を行い、がんと神経堤の距離を一歩ずつ近づけて行きたいと思います。

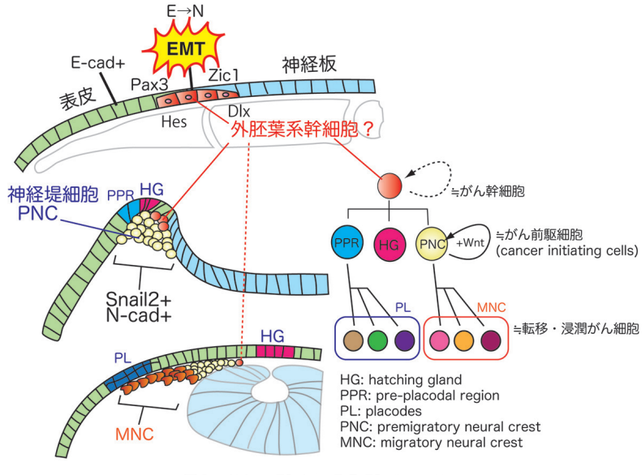


図3　がん幹細胞と神経堤細胞分化の比較

参考文献

1. Kuriyama S. et al.,2014 In vivo collective cell migration requires an LPAR2-dependent increase in tissue fluidity ***J Cell Biol***. 206, 113-27.
2. Umezu-Goto, M. et al., 2002 Autotaxin has lysophospholipase D activity leading to tumor cell growth and motility by lysophosphatidic acid production ***J Cell Biol***. 158, 227-33
3. Milet, C. et al., 2013 Pax3 and Zic1 drive induction and differentiation of multipotent, migratory, and functional neural crest in Xenopus embryos. ***Proc. Natl. Acd. Sci. USA***. 110, 5528-33
4. Hong S. and Saint-Jeanet JP 2007. The activity of Pax3 and Zic1 regulates three distinct cell fates at the neural plate border. ***Mol. Biol. Cell*** 18, 2192-202
5. Krispin et al., 2010 Evidence for a dynamic spatiotemporal fate map and early fate restrictions of premigratory avian neural crest. ***Development*** 137, 585-95.

「山登り」をする海馬神経細胞のふるまい

仲嶋　一範（慶應義塾大学医学部）

大脳新皮質では、神経細胞は脳の深部（脳室面近く）で生まれ、そこから脳表面まで縦に走る一本の線維（放射状グリア線維）に沿って移動します（図1＆2左）。一方、記憶形成に重要な場所である海馬で誕生した神経細胞がどのように移動するかは、よくわかっていませんでした。今回の研究では、海馬で誕生した神経細胞は、複数の放射状グリア線維につかまりながらジグザグとゆっくり移動していくことを見いだしました。一本の放射状グリア線維を神経細胞が登っていく大脳新皮質に対し、海馬での動きはロッククライマーの動きにも似ているため、「クライミング様式」と命名しました（図1＆2右）。

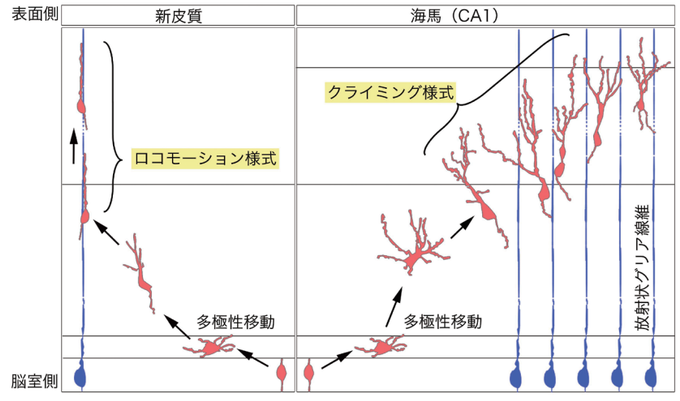


図1：新皮質と海馬の神経細胞移動
新皮質と海馬の脳室側で誕生した神経細胞は、多極性移動まではほぼ共通の動き方を示す。その後、新皮質（図左）では放射状グリア線維を足場として「登り棒」を登るように移動していく（ロコモーション様式）のに対し、海馬の細胞（図右）は複数の放射状グリア線維につかまりながらジグザグとゆっくり移動する（クライミング様式）。

1. 研究の背景

大脳の側頭葉の内側に位置する海馬は、記憶や学習などの脳の機能に極めて重要な場所であり、例えばアルツハイマー型認知症では初期段階で萎縮することが知られています。海馬が正常に働くためには、発生過程で適切に形成される必要があり、この形成段階での異常がてんかんや統合失調症といった精神神経疾患の発症に関わる可能性が示唆されています。しかしながら、脳の発生に関する研究は、大脳皮質の中でも進化的に新しいとされる（大脳）新皮質に主な焦点が当てられ、進化的に古いとされる海馬については研究が不十分で、その形成の仕組みはこれまでよくわかっていませんでした。

大脳の神経細胞は、脳の深部にある脳室面近くに局在する幹細胞から細胞分裂によって誕生した後、その場に留まるのではなく、脳表面近くまで長い距離を移動してから特定の場所に配置され、ネットワークを作っていきます。海馬の神経細胞についても、深部で誕生後、脳表面側の最終配置部位へと移動することは知られていました。しかしながら、最終配置部位への移動距離が新皮質に比べてとても短いにも関わらず、新皮質の細胞よりも長い時間をかけて移動することが指摘されており、その理由は長年の大きな謎でした。

そこで今回の研究では、マウス海馬の神経細胞が誕生からどのように形を変え、最終目的地に向かって移動していくのかを可視化して、知見が蓄積されている新皮質と比較しながらその細胞の移動様式を調べてみることにしました。

2. 研究内容

まず、子宮内胎仔脳電気穿孔法を用いて、形成過程にあるマウス海馬のCA1と呼ばれる領域の錐体細胞に蛍光タンパク質を発現させ、可視化しました。その際、通常の子宮内胎仔脳電気穿孔法で遺伝子導入すると、導入効率が高過ぎて個々の細胞の形がわかりにくくなるため、Cre-loxPシステムを使って工夫し、あえて「まばら」に神経細胞をラベルする方法も新たに確立しました（"Sparse-Cell Labeling"）（図3）。このように可視化された神経細胞は、蛍光顕微鏡を用いて生きたまま観察することができます。培養を続けながら、神経細胞が海馬スライスの中を移動する様子を、ムービーとして記録・解析しました。

「一本の登り棒につかまりながら移動」
大脳新皮質型
ロコモーション様式

「複数の足場につかまりながら移動」
海馬型
クライミング様式

図2：ロコモーション様式とクライミング様式（イメージ）
新皮質と海馬における細胞移動様式の差異をわかりやすく体現した。モデルが神経細胞、青ボールが放射状グリア線維をたとえている。

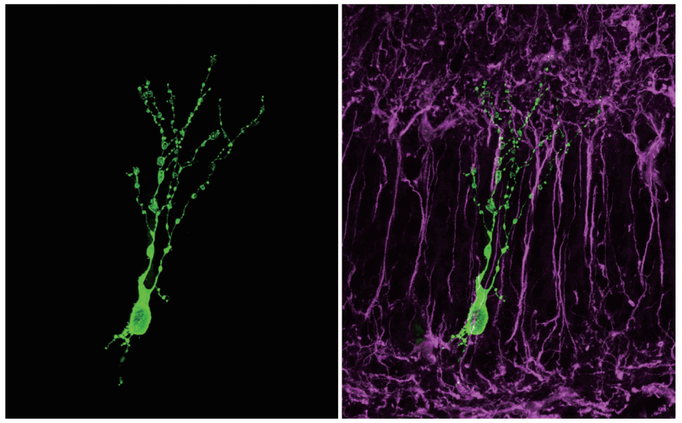


図3：マウス神経細胞を“まばらに”標識して可視化（Sparse-Cell Labeling）
＜左＞移動中の海馬神経細胞が複雑な分岐のある先導突起をのばしていることがわかる。細胞の形をはっきりと可視化するために、膜に結合するタイプの蛍光タンパク質（緑色）を用いた。＜右＞放射状グリア線維を、免疫組織化学法で染めて検出（紫色）。移動中の細胞（緑色）が、多くの放射状グリア線維につかまっている様子がわかる。

その結果、海馬で誕生した神経細胞は、そのすぐ直上（「多極性細胞蓄積帯」と命名しました）で多くの突起を持ったまましばらく留まる点では新皮質と共通であることがわかりました。その際に、多くの突起を伸縮する特徴的な動きを示す点も、新皮質と共通していました（以前当研究室が新皮質で発見して命名した「多極性移動」と呼ばれる動き、図1）。しかし、その留まる時間は、海馬では発生の後期に誕生する神経細胞ほど著しく長くなることが判明しました。これが、海馬神経細胞の長い移動時間の原因の一つであると考えられます。

さらに観察を続けたところ、海馬の神経細胞は「多極性細胞蓄積帯」で一過的に留まったのち、脳表面に向けて移動を再開しました。この点も新皮質と共通でしたが、その移動様式には海馬と新皮質の間で大きな相違が見られました。新皮質では、それぞれの細胞は一本の先導突起を伸ばして放射状グリア線維を足場として「登り棒」を登るように移動していく（口コモーション様式）（図1＆2左）のに対し、海馬においては、複雑な分岐のある複数の先導突起をさかんに伸縮して、多くの放射状グリア線維につかまりながらゆっくりと移動していくことがわかりました（図1＆2左）。また、新皮質の細胞は脳表面に向かって直線的に移動するのに対し、海馬の神経細胞は、ある方向に移動したら一時停止して、再び複数の方向に突起をのばし、足場となる放射状グリア線維を探るように交代させながらジグザグとゆっくり移動していくことがわかりました（図4）。その様子は絶壁を登るロッククライマーの動きにも似ているため、新たに見出したこの細胞移動様式を「クライミング様式”Climbing mode”」と命名しました。

3. 今後の展望

生物の系統発生の観点から、海馬は新皮質と比べて進化的に古い脳と考えられています。ヒトをはじめとする哺乳類では新皮質が高度に発達しています。今回、海馬と新皮質ではその細胞移動の様式が異なることが判明したことから、新しい移動様式の獲得が新皮質の発達に貢献した可能性も考えられ、脳の進化を考える上でも重要な知見である可能性があります。

さらに、てんかんや統合失調症の病理解剖された脳等を用いた従来の解析により、これらの疾患では海馬の神経細胞に配置や配向の異常が見られることも報告されています。これらの異常は、発生段階における神経細胞移動の障害に起因する可能性が高いと考えられます。今回判明した、海馬神経細胞の移動様式に関する基本的な情報は、これらの精神・神経疾患の病態を明らかにしていく上でもその糸口になることが期待されます。

今後は、同じ大脳皮質であっても新皮質と海馬とで大きく異なる移動様式を示す理由、メカニズムを明らかにするため、相互に移動細胞を移植するなどの実験を試みてみたいと考えています。それによって、その細胞移動様式の違いが移動細胞そのものの違いによって生じるのか、あるいはその足場を含めた細胞外環境に違いがあることによって生じるのかなどが見えてくるのではないかと期待しています。

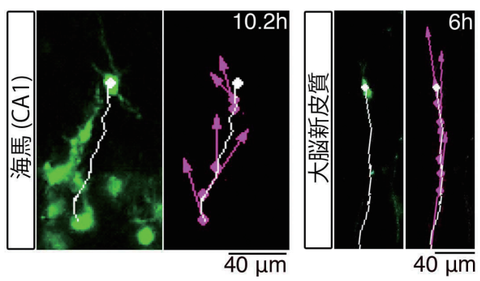


図4：海馬（左）と大脳新皮質（右）の細胞移動の解析
緑色に光らせて可視化した神経細胞が移動する様子を、ムービーとして記録・解析した。白い線は、神経細胞の移動の軌跡を、また、紫色の矢印は、各時点での移動速度と方向を表す。大脳新皮質の細胞は直線的に移動するのに対し、海馬の神経細胞は移動方向を変えながらジグザグに移動する様子がわかる。

4. 発表論文名

Hippocampal pyramidal neurons switch from a multipolar migration mode to a novel “climbing” migration mode during development. Ayako Kitazawa, Ken-ichiro Kubo, Kanehiro Hayashi, Yuki Matsunaga, Kazuhiro Ishii, and Kazunori Nakajima. ***J. Neurosci***., 34 (4), 1115-1126 (2014).

本論文の成果は、以下のメディアで紹介されました。

2014年1月22日
化学工業日報 朝刊6面にて紹介「慶応大が海馬の形成過程解明」

2014年1月22日
日経プレスリリースに掲載「慶大、脳の海馬が形成される過程で神経細胞が機能する場所まで移動する様式を解明」

2014年1月22日
マイナビニュースにて紹介「慶応大、脳の海馬を担う神経細胞が誕生後に海馬まで移動する際の方式を解明」
http://news.mynavi.jp/news/2014/01/22/321/

2014年1月22日
WEBジャーナルOPTRONICSにて紹介「慶應大、脳の海馬で誕生した神経細胞の移動様式を明らかに」
http://optronics-media.com/news/20140122/17006/

2014年1月24日
医療情報サイトm3.comの臨床ダイジェストハイライト、m3.com編集者オススメ記事にて紹介「慶大、海馬形成過程の観察成功：ロッククライマーのようにジグザグ移動」
https://www.m3.com/clinical/news/article/189747/?portalId=mailmag&mmp=EZ140124&mc.l=31092131

2014年1月25日
Mental Styleにて紹介「まるでロッククライマーのよう、海馬で誕生した脳神経細胞―慶應義塾大学の研究成果とは」
http://na-re.jp/style/?p=1866

2014年3月27日
Natureから訪問取材を受け、「特集記事」にて紹介「海馬の神経細胞がロッククライミングのように移動して積層することを解明
慶應義塾大学医学部解剖学教室　仲嶋一範教授」
http://www.natureasia.com/ja-jp/jobs/tokushu/detail/320

縞模様づくりの要素と作用

渡邉　正勝（大阪大学大学院生命機能研究科）

背景

生物の形態形成を論じる時に2つのセオリーが知られている。一つはモルフォゲン濃度勾配モデル、もう一つは反応拡散モデルである。モルフォゲンモデルでは、組織上の一点ないしは少数の点から分泌物質が拡散し濃度勾配を形成する。そしてこの濃度勾配に応じた様々な現象が起こり、のちの形態形成へと導くというものである。一方の反応拡散モデルでは2つの因子が相互作用（反応）を行い、この反応が広がる（拡散）ことにより、場に安定したパターンを形成するというものである。1952年に立てられた反応拡散モデル[1]は、1995年に生物におけるパターン形成でも使われていることが発見[2]されたのち、現在では生物発生の多くの場面で論じられている[3]。

ゼブラフィッシュの体表模様形成に関わる遺伝子

ゼブラフィッシュの縞模様は黄色素胞と黒色素胞から構成される。これまでの研究により、これら黄色素胞と黒色素胞間の相互作用（反応拡散モデルでいうところの長距離の作用と短距離の作用）が体表模様形成に重要であることがわかっている[4]。また最近の研究により、虹色素胞も模様形成に関わっており、この虹色素細胞がストライプになるための初期条件を与えているものと考えられる[5]。

縞模様形成の分子メカニズムに関しては、これまでに多くの模様変異体及び原因遺伝子が単離されてきている。しかしながらその多くはマウスで研究が進められている色素細胞自体の「発生・分化」に関わる遺伝子が主である。我々は色素細胞の発生・分化ではなく、「パターン」に着目して研究を進めてきており、これまでに図1に示す遺伝子を単離・解析してきた。その中で今回、Tspan3cとNotch-Deltaについて紹介する。

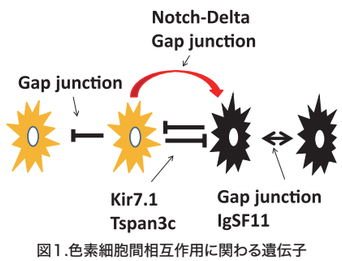


図1.色素細胞間相互作用に関わる遺伝子

上述のようにゼブラフィッシュの体表模様は、黄色素胞と黒色素胞がきれいに分離した縞模様である。この色素細胞の分離に重要となる短距離の相互作用に関しては、黄色素胞が黒色素胞へ接触することにより黒色素胞を刺激し、黒色素胞が黄色素胞に対し逃避運動を開始する、という一連の流れが存在する。そしてこの逃避運動には内向き整流性カリウムチャネル（Kir7.1）の機能に依存する黒色素胞の膜電位が重要であることがわかっている[6]。

今回我々は、この短距離の相互作用のより詳細な理解のため、黄色素胞と黒色素胞が混在する模様変異体；dali（図2）の解析を行い、色素細胞が分離するメカニズムの解明を目指した。dali変異体の解析により、原因遺伝子がテトラスパニンスーパーファミリーに属する新規遺伝子、tspan3c

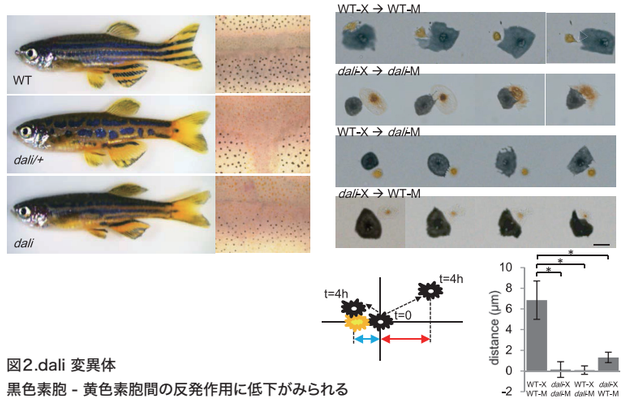


図2.dali 変異体
黒色素胞 - 黄色素胞間の反発作用に低下がみられる

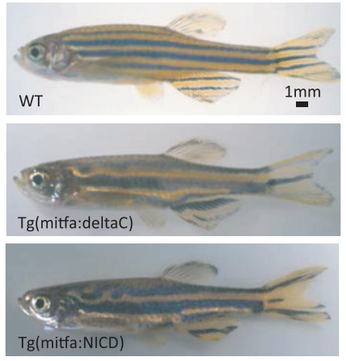


図3.Notch/Deltaの異所的発現

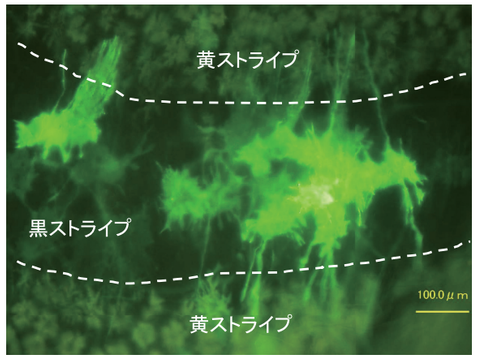


図4.黒色素胞が伸ばす長い仮足
黒色素胞は黄色素胞へ向けて長い(>100um)仮足を伸ばしている

(tetraspanin3c)であることを明らかにした。この遺伝子にコードされるTspan3cは4回膜貫通型の膜タンパク質で、他の膜タンパク質と複合体を作り、細胞膜上で局在させるアンカータンパク質として知られている。dali変異体由来の色素細胞のうち、黄色素胞–黒色素胞間の相互作用をin vitro培養条件下で解析したところ、黒色素胞には移動能の低下が、黄色素胞には黒色素胞へ作用するための突起の伸長能に低下がみられた。そしてこの結果、両色素細胞間の反発作用に低下がみられ、培養条件下においては両者が重なり合うという特徴がみられた(図2)。以上のことから、黄色素胞–黒色素胞間の反発作用が低下し、結果としてこれら色素胞が混在してしまう原因となっていることが明らかとなった。

一方の長距離の相互作用に関わる因子としてNotch-Deltaを単離することに成功した。マイクロアレイにより黄色素胞でより多く発現する遺伝子としてdeltaCを検出し、黒色素胞でのNotch1a/2の発現を確認した。Notch/Deltaの異所的発現により黒色素胞の細胞数の増加が確認され(図3)、これとは逆にDAPTを用いたNotchシグナルの阻害実験では黒色素胞数の低下がみられた。これらのことより黄色素胞から黒色素胞へのシグナルの実体のひとつがこのNotch-Deltaであることが示された。ところで、過去の文献では、ゼブラフィッシュの真皮層において色素細胞は、黄色素胞／虹色素胞／黒色素胞／虹色素胞という4層構造をとり黄色素胞と黒色素胞間に直接的な接触は検出されていなかった。この点に関してより詳細な解析を行ったところ、(1)細胞膜を蛍光ラベルして黒色素胞の形態を調べたところ、100μm以上の仮足を、黄色素胞めがけて伸ばしていることが検出された(図4)。(2)TEM解析により、黒色素胞の仮足は虹色素胞の間をくぐり抜けて黄色素胞へと伸び、黄色素胞と接触していることが分かった。以上のことから黄色素胞と黒色素胞間には直接的な接触があり、この接触を介して長距離の相互作用(黄色素胞による黒色素胞の活性化)を行っていることが示唆された。

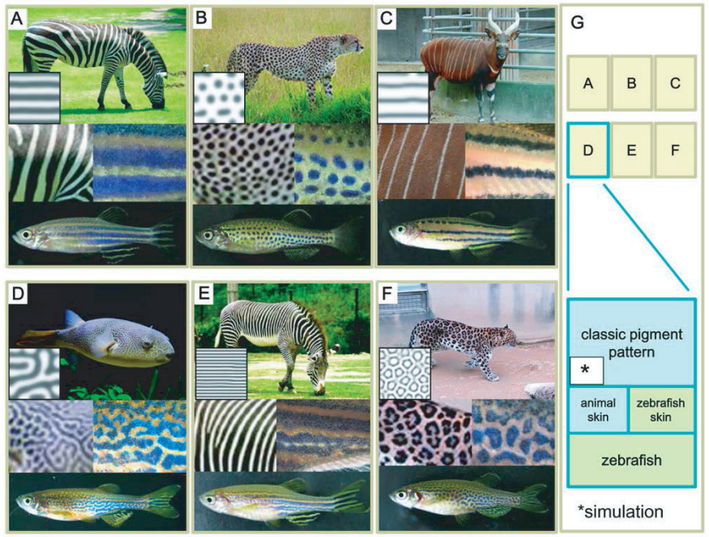


図5.コネキシン41.8を用いて人工的に作られた体表模様

Cytoneme?

近年、Cytonemeと呼ばれる仮足が、モルフォゲンモデルにおける"拡散"を担っているのではないかという事例が相次いで報告されている[7; 8]。これまで細胞間を拡散していったと考えられる分泌シグナルは実は拡散しておらず、"伸ばされた細胞の細い仮足により遠位の細胞まで届けられている"、というのである。今回の我々の報告は、反応拡散モデルにおける拡散項について、少なくともゼブラフィッシュの体表模様形成においては、拡散しないシグナルが担っていることを示したものである。

今後の展望

2012年に報告した論文の中で、コネキシン41.8を用いることにより、様々な動物の模様をゼブラフィッシュの体表上に再現できることを示した[9](図5)。このことから、コネキシン41.8は反応拡散原理における反応項、拡散項、さらには初期条件の設定にも関与していることが示唆された(図1)。現在、体表模様形成におけるコネキシンの機能の解明を目指して解析を進めており、細胞間シグナルの実体解明についても明らかにしたいと考えている。

謝辞

本研究は、大阪大学大学院生命機能研究科近藤滋研究室で進められているプロジェクトのひとつです。
本文は
Inoue, S., Kondo, S., Parichy, D. M. & Watanabe, M. (2014). Tetraspanin 3c requirement for pigment cell interactions and boundary formation in zebrafish adult pigment stripes. ***Pigment Cell Melanoma Res***. 27, 190-200.

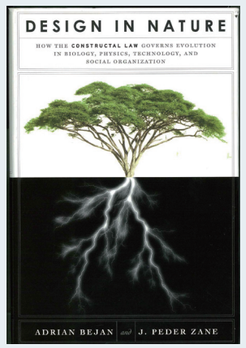
Hamada, H., Watanabe, M., Lau H. E., Nishida, T., Hasegawa, T., Parichy D. M. & Kondo, S. (2014). Involvement of Delta/Notch signaling in zebrafish adult pigment stripe patterning. ***Development*** 141, 318-324.
を元に記載しました。

参考文献

1. Turing, A. (1952). The Chemical Basis of Morphogenesis. ***Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*** 237, 37-72.
2. Kondo, S. & Asai, R. (1995). A reaction-Diffusion wave on the skin of marine angelfish Pomacanthus. ***Nature*** 376, 765-768.
3. Marcon, L. & Sharpe, J. (2012). Turing patterns in development: what about the horse part? ***Curr Opin Genet Dev*** 22, 578-84.
4. Nakamasu, A., Takahashi, G., Kanbe, A. & Kondo, S. (2009). Interactions between zebrafish pigment cells responsible for the generation of Turing patterns. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 106, 8429-34.
5. Singh, A. P., Schach, U. & Nusslein-Volhard, C. (2014). Proliferation, dispersal and patterned aggregation of iridophores in the skin prefigure striped colouration of zebrafish. ***Nat Cell Biol***.
6. Inaba, M., Yamanaka, H. & Kondo, S. (2012). Pigment pattern formation by contact-dependent depolarization. ***Science*** 335, 677.
7. Muller, P., Rogers, K. W., Yu, S. R., Brand, M. & Schier, A. F. (2013). Morphogen transport. ***Development*** 140, 1621-38.
8. Roy, S., Huang, H., Liu, S. & Kornberg, T. B. (2014). Cytoneme-mediated contact-dependent transport of the Drosophila decapentaplegic signaling protein. ***Science*** 343, 1244624.
9. Watanabe, M. & Kondo, S. (2012). Changing clothes easily: connexin41.8 regulates skin pattern variation. ***Pigment Cell Melanoma Res*** 25, 326-30.

この世はすべて「動き」「流れ」？

ある秋の日，重なる締め切りごとという「拘束」からのささやかな解放に際しぶらりと書店にゆらぐと，たまたま「流れとかたち」なる本(訳本：2013年出版)に遭遇した．表紙裏に「世界を動かすのは愛やお金ではなく流れとデザインである」などと書いていたのでそのまま立ち去ろうかと思ったが，裏表紙にあった「. . . 流動系が. . . 存続するためには. . . 通過する流れを良くするように進化. . . 」とのコピーを捨て置けず，パラパラとめくるうちについ購入してしまった．領域代表として折りに触れて「『動く原理』だけではなく『動く意味』も研究せよ」との中間評価コメントを思い出す立場上，また，自身で脳づくりの現場での物流・渋滞などの問題を(「進化」を「大都市化」になぞらえて)問おうとしていることにも影響されて，気になったのだ．著者のエイドリアン・ベジャン氏は，熱流体工学の専門家でありその道の有名人とのこと．私には，彼が「万物」を相手にいわば「この世のあれこれはすべて『流れ』」「いかにうまく動く・流れるかがそれぞれの存続に関わる重大事(「目的」に近い？)」と書いているように読める(注：あくまでも宮田の受けとめ方です)ところに対して，アタマでは①うさんくさい，②もし信じると知り合いから変な目で見られるかも，との2点で躊躇している自分，しかしココロではコロリと「入信」しそうな自分に気付いた．とにかく，訳本では著者の肉声が分からないので原版(2012年出版：DESIGN IN NATURE)を購入したところ，「flow system」が「persist・live」するにはその「configuration・design」が「movement・current」をよくするように「evolve」する必要があるなどとあった．さすがに，領域の最終評価の調書やヒアリングで「動く・ゆらぐことの『秩序』への貢献」をうんぬんする上でこの書を引用する訳にはいかないかと現時点では思うが，じっくりと向き合ってみたいと思う．



宮田　卓樹

アクチンストレスファイバーによる細胞の形・構造・力の再現

長山　和亮（茨城大学工学部 知能システム工学科）

血管や骨などの生体組織は、周囲環境の変化に対して構造・機能を維持し恒常性を保つことが知られています。しかし、生体内の環境の変化が「ある閾値」を越えると、積極的に構造をリモデリングさせ、環境に適応しようとします。このような応答は、力や変形などの力学環境の変化に対しても見られます。血管はその代表的器官とも言え、例えば、動脈壁内には血管の収縮・弛緩を担う平滑筋細胞が存在しますが、これらは拍動によって周期的な10%程の引張りひずみを受けながら、自身の恒常性を保っています。しかし、高血圧に長期間曝され血管壁内に過大な力が加わると、細胞が増殖・肥大して血管の壁厚が増加します[1]。このような力学的恒常性の破綻は、動脈硬化の発生にも深く関わり、組織内の細胞がどのようにして力学的恒常性とリモデリングを切り替えているのか明らかにすることは、疾患進行・治癒のメカニズムを理解する上でも極めて重要であると言えます。

私たちは、バイオメカニクス・メカノバイオロジー的観点から、血管などの組織内で生じている引張りや圧縮などの力に対し、細胞内の構成要素がどのような応答を見せるのか興味を持って研究を進めています。その1つとして、収縮性の細胞骨格であるアクチンストレスファイバー（以下, ストレスファイバー）の力学的・生化学的役割に注目した研究があります。ストレスファイバーは、細胞骨格の一つであるアクチンフィラメントと、モーターターンパク質である非筋II型ミオシンによって主に構成される収縮性のタンパク質束であり、血管平滑筋細胞や繊維芽細胞、骨芽細胞などといった再生系組織を形成する細胞で良く観察されます。これらは、細胞と基質との接着部位である「焦点接着斑」に連結されており、個々の焦点接着班では、ストレスファイバーの収縮力によって、数10 nN程度の張力が生じています[2, 3]。ストレスファイバーが接着斑を介して基質を引張り、ちょうどテントのロープのような役割を果たして、細胞の形態が維持されています（図1A）。また、細胞が圧縮などの変形に曝されて、ストレスファイバーが緩んでしまうと、ストレスファイバーは直ちにバラバラに脱重合し[4]、自身の張力を安定して維持しやすい方向に優先的に再形成され、細胞全体の向きを変えてしまうことがあります（図1B）。ストレスファイバーはこのようにして、引張りや圧縮ひずみの大きさや周波数の違い、さらには、ひずみの波形の違い（例えば、三角波や矩形波といったひずみ波形の違い）[5] を敏感に感知しながら動的に構造をリモデリングし、細胞の形や運動方向をコントロールする興味深い特性を持っています。

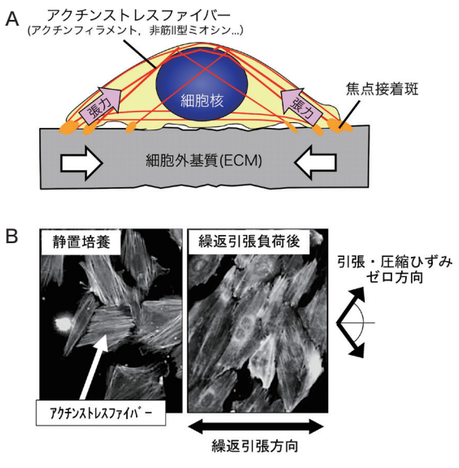


図1　ストレスファイバーによる細胞の形態維持と変化
(A)血管壁や骨などの再生系組織を形成する細胞の多くは、焦点接着斑を介して基質に接着し、ストレスファイバーによる張力で基質を引張りながら形態を保持している。基質に外力が加わると、その力が接着斑からストレスファイバーに伝わり、細胞内張力が変化する。(B)弾性膜（シリコーンラバー）上で細胞を培養しながら伸展率10%, 周波数1Hz程の周期的引張り変形を数時間加えると、細胞内のストレスファイバーが引張方向に対して60〜70°傾いた方向に一様に配向する。弾性膜を引張ると、引張と垂直方向に縮むので、ある方向には引張も圧縮も生じない（垂直ひずみゼロ方向）。ストレスファイバーは、「垂直ひずみゼロ方向」に優先的に再構築される[5]。

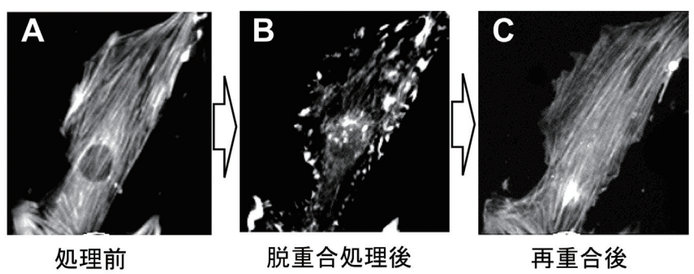


図2　ストレスファイバーの配向の再現
血管平滑筋細胞などでは、発達したストレスファイバーがよく見られる（A）。ストレスファイバーを重合阻害薬で完全に脱重合した後（B）、薬剤を洗い流すと再重合する(C)。あたかも細胞の形態が記憶されているかのように、ファイバーの配向や細胞形態がほぼ再現される[6]。

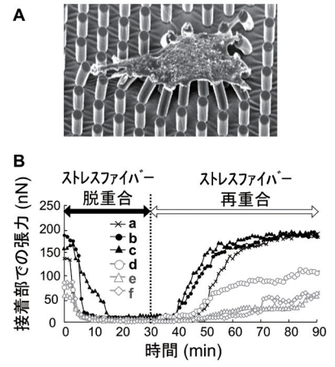


図3　ストレスファイバーの張力の再現
弾性マイクロピラー基板上に播種した細胞　(A：SEM画像, ピラー直径, 3μm; 高さ, 9μm)。マイクロピラーの変形を計測して、個々の細胞接着斑での張力を求める。この状態で図2のように一旦ストレスファイバーを脱重合させた後に、再重合させると(B)、ストレスファイバーに連結する個々の接着斑(a〜f)での張力の大きさや方向も再現する傾向が見られている。

A)、細胞の接着部位に生じる張力（細胞内の個々のストレスファイバーが発揮する張力に相当すると考えられる）を計測しながら、ストレスファイバーの脱重合と再重合処理をしてみました。ストレスファイバーを脱重合すると、接着斑での張力が直ちに減少し、初期の張力の大小に関わらず10分程で、すべての接着班で張力がほぼゼロとなりました。しかし、ファイバーを再重合させると、ほぼ脱重合前のそれぞれの張力の大きさに復帰し（図3B）、脱重合前と再重合後の張力には、強い正の相関が見られました。

このように、細胞には、形態・内部構造・張力を「記憶」しておくような機能が備わっており、この機能に関して、ストレスファイバーが重要な役割を果たしていると考えられます。こういったストレスファイバーの特性は、物理的・生化学的な外的摂動に対して、細胞や組織全体の構造と機能を記憶し, 効率良く力学的恒常性を保つための基盤機構となっているかもしれません。ストレスファイバーが、一体どのようにして自己の分子構造や張力を記憶しているのか？　そして、そのような力学的恒常性とリモデリングをどのようにして切り替えているのか？　さらに、このような個々の細胞内のストレスファイバーの特性が、細胞集団・組織全体の恒常性維持に反映されるのか？ 非常に興味深い点であり、これらを明らかにすることを目指し、現在進めています。

謝辞

著者は、前所属の名古屋工業大学から、平成26年4月付けで茨城大学工学部知能システム工学科へ異動しました。本研究を遂行する上で、名古屋工業大学 大学院工学研究科 教授 松本健郎先生ならびに名古屋工業大学バイオメカニクス研究室の皆さんに多大なご協力いただきました。記して感謝の意を表します。

1. Matsumoto T and Hayashi K. ***J Biomech Eng***. 116(3): 278-283 (1994)
2. Balaban NQ et al. ***Nature Cell Biology***. 3(5): 466-472 (2001)
3. Tan JL et al. ***Proc Natl Acad Sci U S A***. (2003) 100(4): 1484-1489
4. Costa KD et al. ***Cell Motility and the Cytoskeleton***. 52: 266-274 (2002)
5. Nagayama K et al. ***Am J Physiol - Cell Physiol***. 302: 1469-1478 (2012)
6. Yang YF, Nagayama K, Matsumoto T. ***Proc 2008 Summer Bioeng Conf***. 193194.pdf (2008)

科学者とあたま

次の研究テーマや現在直面している問題の打開策について頭を抱えている時間というのは, 苦しくも刺激的な充実したものであります. みなさんは寺田寅彦という物理学者をご存知でしょうか. 物理学に携わっただけでなく, 俳人や随筆家として味わい深い文章を多く残したことでも知られている方なのですが, その方の書いた随筆のひとつに「科学者とあたま」というものがあります. 科学に携わるものとして, 多くの方が同意できるものであると思うので, ここでご紹介したいと思います（ちなみにすでに著作権が消滅しているので青空文庫で公開されています）.

曰く, 頭のよい人というのは見通しが立つために先の困難が見えてしまう. また頭のよいことに自覚があるためにそうした困難を避けてしまい, 早々に問題を切り上げてしまうがために偉大な発見を見逃してしまいがちである. 一方で頭の悪い人というのは, 頭のよい人が早々に見切りをつけてしまった問題に対しても, それとは知らずに研究を続けてしまう. しかし存外, こうした問題は意外にも上手く解決できてしまったり, たとえできなくともその過程で得られた結果というものは頭のよい人でさえも当初考えの及ばなかった重大なものである場合が少なくない. つまり, 科学者というのは頭が悪いと同時に頭がよくなくてはならない, というようにまとめられると思います.

研究を続けていると, つい手近だったり, 経験上解決までの見通しが非常にはっきりしている問題に着手してしまいそうになります. しかしせっかく見つけた問題が面白いものであれば, それが困難に思えたとしても, 自分の見通しに穴があることを忘れずに挑戦していきたいものであります.

松本　悠希

後腎間葉の配置異常と腎・尿管奇形

西田　満（神戸大学大学院医学研究科）

腎臓は前腎、中腎、後腎の３段階を経て形成される。哺乳類では前腎と中腎は発生期に退化し、最終的に後腎から腎臓が形成される。後腎の発生は、ウォルフ管から出芽する尿管芽が後腎間葉に侵入することにより開始する。尿管芽は伸長及び分岐することにより樹状に広がり、最終的に集合管を形成する。一方、後腎間葉は尿管芽の周りに凝集体を形成した後、上皮化と管腔形成を経て糸球体、近位尿細管、遠位尿細管等を形成する。これらの腎臓発生過程の異常によって先天性腎尿路奇形(CAKUT: congenital anomalies of kidney and urinary tract)が起こるが、その中で最も多いのが重複腎盂尿管である。重複腎盂尿管は、通常はウォルフ管に１本誘導されるはずの尿管芽が異所性に複数誘導されたり、１本の尿管芽が早期に二分されたりすると起こる。重複した尿管が適切に機能しない場合は、尿が膀胱に流れずに水腎症・水尿管症を合併することがある。CAKUTは小児期の慢性腎臓病の主要な原因であり、腎不全に至ると、腎臓移植を受けない限り生涯にわたる透析療法が必要になるだけでなく、成長発達障害等を合併する。CAKUTの原因として*EYA1*や*Pax2*等の遺伝子変異が報告されているが原因不明の例が多く、腎臓発生に関わる様々な遺伝子の関与が示唆されている。

Wntは広く動物種を超えて保存されている分泌タンパク質であり、発生過程の初期における体軸形成からその後の組織・器官形成にいたる様々な過程で重要な役割を担っている。また成体においては創傷治癒、組織幹細胞の維持、血管新生等を制御し、Wntシグナルの異常ががん化やがんの浸潤・転移の促進につながることも知られている。Wntシグナルは大きくβ-catenin依存的な古典的経路とβ-catenin非依存的な非古典的経路に分けられる。Rorファミリー受容体型チロシンキナーゼRor2は、Wnt5a受容体として非古典的Wnt経路を活性化し、細胞極性・移動、がんの浸潤・転移等を制御している。マウス発生過程においてRor2とWnt5aは時空間的に類似した発現パターンを示し、また、これらの遺伝子欠損マウスは心臓、肺、骨・軟骨等において類似したけ形態形成異常を示す。*Ror2*は遺伝性の短趾小人症であるRobinow症候群の原因遺伝子として知られているが、この罹患者において腎低形性、重複腎盂尿管、水腎症といった腎尿路奇形が報告されている。そこで我々は遺伝子改変マウスを用いて腎臓発生におけるWnt5a-Ror2シグナルの機能を解析することにした。

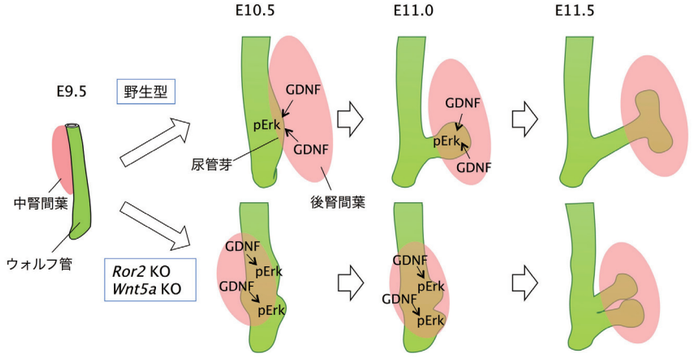


図１　*Ror2 KO*,*Wnt5a KO*マウス 胚における後腎間葉の異常な配置と尿管芽の重複形成

まず、マウス腎臓の発生過程におけるRor2の発現パターンを調べた結果、Ror2の発現は、尿管芽や後腎間葉が形成される以前のE9.5において、中腎間葉（図１参照）に認められた。後腎間葉が形成されて尿管芽形成が始まるE10.5には、Ror2は後腎間葉に発現し、その後E13.5まで同様の発現が確認された。一方、ウォルフ管や尿管芽にはRor2の発現はほとんど検出されなかった。Wnt5aの発現は後腎間葉とウォルフ管に認められた。したがってRor2の発現パターンから、Wnt5a-Ror2シグナルは腎臓発生の初期において後腎間葉で機能していると考えられた。

次に*Ror2*ノックアウト(KO)マウスを用いて腎臓の表現型を解析した。その結果、約半数の*Ror2* KOマウス胚（E18.5）において、両側性または片側性に尿管と腎臓が重複していることが確認された。上述のように、重複腎盂尿管はウォルフ管に尿管芽が複数誘導されたり、１本の尿管芽が早期に二分したりする異常が観察された。また、そのような異常な尿管芽は正常な尿管芽に比べて伸長速度が遅い傾向にあった。以上の結果から、Wnt5a-Ror2シグナルはウォルフ管の異所性のbuddingや尿管芽の早熟なbranchingを抑制するはたらきがあると考えられる。

次に、尿管芽形成に中心的な役割を担っているGDNF-Retシグナルに着目した。GDNFとRetはそれぞれ後腎間葉とウォルフ管に特異的に発現しているが、GDNFがウォルフ管の局所に作用することで、適切な位置に１本の尿管芽が誘導されると考えられている。そこで*Gdnf*と*Ret*の発現パターンを解析した結果、野生型マウス胚では*Gdnf*がウォルフ管に近接する後腎間葉領域に限局していたのに対し、*Ror2 KO*および*Wnt5a KO*マウス胚ではその局在がより前方にまで拡大していた。一方、*Ret*の発現は遺伝子型に関係なく尿管芽先端での強い発現を伴うウォルフ管・尿管芽全体に認められた。これらの結果から、*KO*マウス胚では*Gdnf*の発現領域の拡大によってGDNF-Retシグナルが異所的に活性化している可能性が考えられた。実際、GDFN-Retの下流シグナル因子であるErkの異所的な活性化が、抗リン酸化Erk抗体を用いた免疫染色によって確認された。これらの結果から、*Ror2 KO*および*Wnt5a KO*マウス胚では、*Gdnf*の発現拡大に伴い、GDNF-Retシグナルが異所的に活性化していることが明らかになった。

後腎間葉における*Gdnf*の発現はRobo2-Slit2シグナルによって負に制御されることが知られている。しかし、*Ror2 KO*および*Wnt5a KO*マウス胚における*Robo2*と*Slit2*の発現パターンは、野性型マウス胚における発現パターンと同じであったことから、*Gdnf*の発現制御以外のメカニズムがその空間的発現パターンの制御に関わっている可能性が考えられた。そこで、後腎間葉細胞の空間的配置について検討するため、抗Pax2抗体を用いて後腎間葉を染色した。その結果、E10.5においては、野生型マウス胚の後腎間葉はウォルフ管後部末端領域の背側に配置し、また、その方向に向かって尿管芽が伸長していた（図１）。一方、両KOマウス胚の後腎間葉はウォルフ管の後部末端よりやや前方の腹側に配置していた（図１）。E11においては、野性型の後腎間葉は尿管芽の伸長に伴いより背側にシフトした結果、ウォルフ管から離れた位置に認められたが、両KOマウス胚の後腎間葉は、ウォルフ管後部周辺に配置していた（図１）。これらの結果から、*Ror2 KO*および*Wnt5a KO*マウス胚では、後腎間葉の異常な配置によって異所的にウォルフ管と後腎間葉間の相互作用が起こる結果、*GDNF*の発現領域拡大やウォルフ管におけるErkの異所的活性化が起こることが示唆された（図１）。一方、E9.5におけるPax2陽性の中腎間葉については、野生型とKOマウス胚で同様な配置を示した（図１）。したがって、Wnt5a-Ror2シグナルは後腎間葉の配置を制御することによって、適切な上皮―間葉相互作用による尿管芽形成に重要な役割を担っていると考えられる。ではWnt5a-Ror2シグナルはどのようにして後腎間葉（前駆）細胞の配置を制御しているのか？その仕組みの解明が今後の課題である。

発表論文

Nishita, M., Qiao, S., Miyamoto, M., Okinaka, Y., Yamada, M., Hashimoto, R., Iijima, K., Otani, H., Hartmann, C., Nishinakamura, R., and Minami, Y. Role of Wnt5a-Ror2 signaling in morphogenesis of the metanephric mesenchyme during ureteric budding. ***Mol. Cell. Biol***. 34:3096-3105, 2014.

リンパ球の組織内移動のメカニズム

木梨　達雄（関西医科大学附属生命学研究所分子遺伝学部門）

リンパ球の動態は血管からリンパ節にはいり、組織内を移動しながら抗原を探索し、リンパ管から再び循環系に戻るサイクルを繰り返す特徴を持ちます。この過程を解析するために２光子レーザー顕微鏡を用いたイメージングを立ち上げたことを以前のコラム(vol.1)で紹介しました。今回は、イメージング解析からリンパ球の移動についてどのようなことがわかってきたのか、苦労した点を含めて紹介したいと思います。

これまでのリンパ球動態は主に血管内皮との相互作用が中心で、組織内でどのように移動しているのか不明な点が多く残されていました。特に２光子イメージングでとらえられたリンパ節内でT細胞がほとんど止まっているような状態から毎分20－30μmの速度で動いているものまであり、(平均12-15 μm/min) ケモタキシスのような方向性のある集団移動はみられないという特徴を示します。我々の関心はリンパ球で発現しているインテグリンLFA-1がこの移動でどのような働きをしているかということです。従来の手法では、この場合LFA-1欠損マウスと正常マウスからT細胞をそれぞれ分取し、正常マウスに移入してリンパ節内移動したT細胞を２光子イメージングするということになります。しかし、LFA-1は血管内皮通過に必要な接着分子ですから、LFA-1が欠損するとリンパ組織に移行するT細胞がかなり減少します。そこで正常マウスより多い細胞数を移入し、イメージングすることになります。その結果、T細胞の移動速度は10%程度と低下する程度でほとんどかわらないということが報告されました[1]。これは驚きでした。なぜならリンパ組織にはLFA-1のリガンドであるICAM-1が豊富に発現してるからです。LFA-1が欠損した状態からとってきたT細胞はLFA-1に頼らなくてもある程度血管内皮を通過して移動する細胞が含まれている可能性があり、LFA-1の組織内移動における役割を明らかにするにはT細胞が血管内皮からリンパ組織に移行した後に阻

害する必要があります。これを行うためにリンパ節組織スライスを用いたイメージングを樹立しました[2]。これは宮田さんらが脳組織スライスなどで行っている方法をリンパ節に適用したものです。リンパ節被膜をカットしてT細胞を加え、酸素で飽和した培養液を潅流しながらイメージングすると生体内リンパ節とほぼ同様な移動を観察することができます。ここにLFA-1抗体をいれると移動速度が30〜40%程度低下しました。また、ICAM-1欠損マウスのリンパ節をスライス法に使用するとやはり同様に低下しました。さらにin vivoで証明するためにあらかじめT細胞を移入してリンパ組織内に移行したのち、LFA-1抗体を静注する方法で生体内リンパ節内動態のイメージングするとやはり、速度が同様に低下しました[2]。これらのことから報告された先のLFA-1欠損T細胞の移動はLFA-1がなくても血管内皮を通過し、移動できるバイアスのかかった状態の細胞で測定されたものであろうと考えられますが、どのような代償機構が働いているかはまだわかっていません。

リンパ節内の環境は皮膚や粘膜と違って、細胞外マトリックスが少なく、ストローマ細胞がハニコム状の組織をつくり、間隙にリンパ球や樹状細胞が密集して存在しています。この高密度細胞環境を移動しているT細胞をごく一部可視化しイメージング解析してますが、細胞密度がT細胞の移動にどのような影響を与えているのかについてこれまで問われたことはありませんでした。当初、T細胞がリンパ節内を移動するときストローマ細胞がつくるネットワークに沿って移動する様子が報告されました[3]。ストローマ細胞はICAM-1を発現しているので我々のデータもこのnetwork modelを支持します。一方、細胞の幅ぐらいの狭いに通路に培養したリンパ球をいれると勝手に移動する現象が見出され、この現象を敷衍してリンパ節の高密度細胞環境はリンパ球の運動性を高め、リンパ球自身が出しているICAM-1が足場となっているとの主張がなされました[4]。このモデルをconfinement modelと呼ぶとすると、両者を検証するためには細胞密度を減少させてその効果を調べる必要があります（図1）。リンパ球は絶えずリンパ節に高内皮細静脈から流入し、組織内から輸出リンパ管から移出し、24時間でリンパ節内のリンパ球はほぼ入れ替わります。抗L-selectin抗体でローリング接着を阻害すると24時間後には細胞数が1/5に低下し、ストローマネットワークはほぼ変化がない状態が作り出せることがわかりました。そこでこのリンパ節のスライスを作成し、低密度環境でのT細胞の移動を測定したところ、T細胞の移動速度が亢進し、LFA-1/ICAM-1依存性で移動をする細胞数が増加していることがわかりました（図1）。

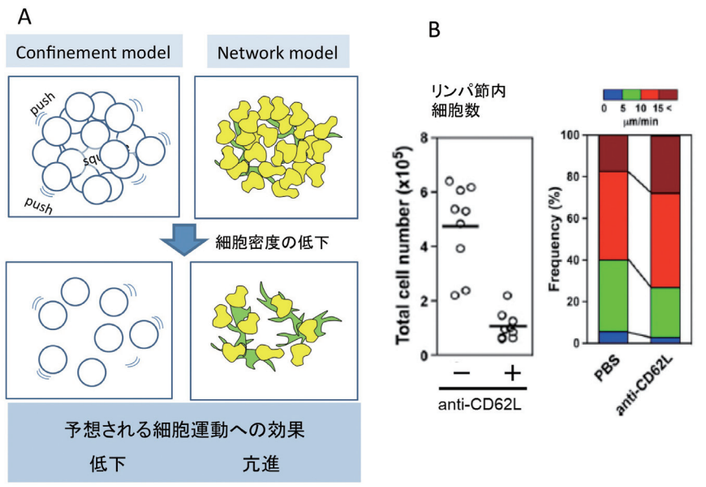


図1　リンパ節の細胞密度変化によるT細胞の動態への影響
A.　リンパ節内T細胞移動についての2つのモデル　(confinement model, network model)。細胞密度が減少するとconfinement modelでは移動速度が減少し、network modelは亢進すると予想される。
B.　抗L-selectin抗体による細胞数減少と、T細胞移動速度変化。

つぎに、高速な移動な必要なICAM-1の細胞ソースは何かという点が問題です。ICAM-1は樹状細胞、ストローマ細胞に多く発現し、リンパ球にもある程度発現が認められます。リンパ球、樹状細胞は造血幹細胞由来ですので、ICAM-1欠損マウス骨髄を放射線照射した正常なマウスに移植すると、リンパ節ではICAM-1は樹状細胞とリンパ球に発現せず、ストローマ細胞が発現する環境になります。このようなリンパ節環境ではT細胞移動が低下することがわかりました。逆に正常骨髄をICAM-1欠損マウスに同様に移植しても変化がないことから、ストローマ細胞のICAM-1は必須ではないことになります。また、ICAM-1欠損マウスの骨髄とRag2欠損マウスの骨髄を混ぜてICAM-1欠損マウスに同様に移植するとICAM-1は樹状細胞のみに発現し、リンパ球やストローマ細胞のICAM-1は発現しない環境になりますが、T細胞移動には影響はありませんでした。このようなことから樹状細胞のICAM-1がT細胞の高速な移動に必要であることが明らかになりました[2]。また、解析の結果、LFA-1/ICAM-1に依存する移動はケモカイン（CCL21）に依存しており、低速でランダムに動くT細胞はストローマ細胞に発現するautotaxinによって産生されるlysophosphatidic acid (LPA)に依存していることも明らかになりました[5]。

上記の解析結果からT細胞は高密度の細胞環境のなかで、競合的に樹状細胞へアクセスし、接着するとケモカイン刺激による高速で直線的な移動している様式と離れて低速でランダムに移動していることが想定されます。いままでの抗原探索モデルは細胞運動係数を用いた統計確率論的なモデルが主流ですが、一見ランダムに移動するリンパ球の細胞相互作用の実態を取り入れたモデルの構築と実験による抗原認識効率の相互検証が次の課題として重要になるでしょう。

1. Woolf E, Grigorova I, Sagiv A, Grabovsky V, Feigelson SW, Shulman Z, et al. Lymph node chemokines promote sustained T lymphocyte motility without triggering stable integrin adhesiveness in the absence of shear forces. ***Nat Immunol*** 2007, 8(10): 1076-1085.
2. Katakai T, Habiro K, Kinashi T. Dendritic cells regulate high-speed interstitial T cell migration in the lymph node via LFA-1/ICAM-1. ***J Immunol*** 2013, 191(3): 1188-1199.
3. Bajenoff M, Egen JG, Koo LY, Laugier JP, Brau F, Glaichenhaus N, et al. Stromal cell networks regulate lymphocyte entry, migration, and territoriality in lymph nodes. ***Immunity*** 2006, 25(6): 989-1001.
4. Jacobelli J, Friedman RS, Conti MA, Lennon-Dumenil AM, Piel M, Sorensen CM, et al. Confinement-optimized three-dimensional T cell amoeboid motility is modulated via myosin IIA-regulated adhesions. ***Nat Immunol*** 2010, 11(10): 953-961.
5. Katakai T, Kondo N, Ueda Y, Kinashi T. Autotaxin produced by stromal cells promotes LFA-1-independent and Rho-dependent interstitial T cell motility in the lymph node paracortex. ***J Immunol*** 2014, 193(2): 617-626.

イノシトールリン脂質代謝酵素PTENが細胞膜を連続して結合・解離する

安井　真人・松岡　里実・上田　昌宏（理化学研究所・生命システム研究センター, 大阪大学）

1. PTENの膜結合に対するこれまでの知見

細胞運動は発生、免疫応答、傷の治癒など多くの生理現象において重要な役割を担っている。細胞性粘菌は遺伝子操作や培養が容易であることから、細胞運動のモデル生物として用いられている。これまでの研究により、イノシトールリン脂質代謝系の自己組織化が細胞自発運動のシグナルをつくるのに重要であることがわかってきた(Arai *et al*., 2010)。そして、PTENはイノシトールリン脂質代謝系の構成タンパク質であり、PTEN膜局在制御がイノシトールリン脂質代謝系の自己組織化形成に重要である (Shibata *et al*., 2012)。PTENはホスファターゼでありイノシトールリン脂質PI(3,4,5)P_3を脱リン酸化しPI(4,5)P_2にするはたらきがある。これまでの研究から、PTENの活性や膜結合の低下により、細胞の癌化や運動の異常が起こることがわかっている（Sansal I and Sellers WR 2004, Iijima and Devreotes, 2002）。人のPTEN結晶構造はすでに解かれており(図1)、膜局在に重要とされている場所がいくつかわかっている(Lee *et al*., 1999)。PTENには細胞膜脂質PI(4,5)P_2と結合する結合モチーフ（PI(4,5)P_2 Binding Motif, PBM）があり、この箇所に変異が入るとPTEN膜局在が低下する(Vazquez et al., 2006)。PBMの他にもin vitroの解析より、cα2、CBR3 (Calcium-Binding Region 3)、T1 loopの正電荷アミノ酸と膜の負電荷との静電相互作用が膜結合に効いていることが示されてきた(Lee *et al*., 1999, Iijima M *et al*., 2004, Das *et al*., 2003, Walker SM *et al*., 2004)。さらに、CBR3とT1 loopに関しては、in vitroだけでなく細胞内においても正電荷アミノ酸が膜局在制御に効果があることが変異体の解析から示されてきた(Nguyen HN *et al*., 2013, Das *et al*., 2003)。しかし、cα2の正電荷アミノ酸については、細胞内の膜局在に効果があるかは調べられていない。cα2の正電荷アミノ酸における変異は癌細胞においても頻繁に観察されるため、細胞内膜局在メカニズムを詳しく調べることは意義のあることである。そこで本研究ではcα2の正電荷アミノ酸が細胞内における膜局在へ与える影響を1分子イメージングにより調べることにした。

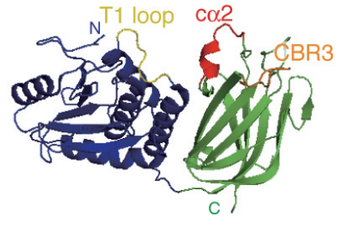


図1　人のPTEN結晶構造。青と緑色がそれぞれ脱リン酸化ドメインとC2ドメインである。赤、橙と黄色はそれぞれcα2、CBR3とT1 loopを示す。N末端に本来はPIP2結合モチーフがあるが結晶構造は解かれていないため、ここでは示されていない。

2. cα2の正電荷アミノ酸はPTEN膜結合を促進する

cα2における正電荷アミノ酸のPTEN膜結合への影響を調べるため、正電荷アミノ酸を徐々に減らした7つの変異体$PTEN_{1\text{-}7}$を作製した（表1）。数字は変異の数を示しており、数が大きくなるにつれて正電荷アミノ酸が中性アミノ酸へ置換されている。この変異体$PTEN_{1\text{-}7}$の細胞内膜局在を共焦点顕微鏡で観察すると、変異の数が増えるに従い細胞膜から細胞質へ移行していった（図2）。この結果より、cα2の正電荷アミノ酸はPTEN膜結合を促進させる効果があるこ

名前	アミノ酸配列
PTEN	KAHKDKNHK
$PTEN_1$	KAHKDKNNK
$PTEN_2$	KAHKDKANK
$PTEN_3$	KAGKDKANK
$PTEN_4$	KAGKDKANA
$PTEN_5$	KAGKDAANA
$PTEN_6$	KAGADAANA
$PTEN_7$	AAGADAANA

表1　作製したPTEN変異体のアミノ酸配列。下線は正電荷アミノ酸を示す。

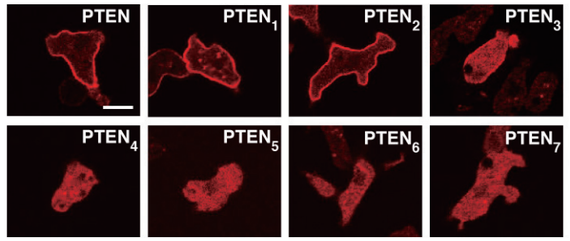


図2　PTEN変異体の細胞内における膜局在。変異体についているHalo-TagをTMRリガンドにより染めて共焦点顕微鏡により観察した。スケールバーは5μm。

とが確認された。

3. PTEN変異体の膜解離と拡散

PTEN変異体の膜結合をさらに調べるために1分子イメージングによりPTEN変異体を観察した。1分子イメージングを利用することで変異体の膜上動態を1分子レベルで観察でき、膜解離や拡散の情報を得ることができる。変異体の膜解離を調べると、変異の数が多いほど膜から早く解離することがわかった(図3)。そして、この解離を指数関数の和

(1)

$$F(t)=\sum_{i=1}^{n} A_i \exp(-k_i t)$$

でフィッティングした。ここで、nとtはそれぞれ成分数と時間である。その結果、3つの指数関数の和でよくフィッティングできることがわかった。また、変異体間でもっとも遅い解離定数はほぼ一定であり、中くらいと速い解離定数は変異が増えるに従い増加する傾向にあった。以上のことから、PTEN変異体には少なくとも3つの状態があり、cα2の正電荷アミノ酸により中くらいと速い拡散成分が影響を受けることがわかった。次に、拡散分布を

(2)

$$P(r,\Delta t)=\sum_{i=1}^{n} a_i \frac{r}{2D_i\Delta t}\exp\left(-\frac{r^2}{4D_i\Delta t}\right)$$

でフィッティングした。ここで、rとΔtはそれぞれ距離とフレーム間時間(33msec)である。すると、拡散に関しても解離定数と同様に3つの拡散係数で説明できることがわかった。そして、これらの割合の推移が解離定数とも一致していることから(図3D,E)、速い拡散ほど早く解離することが示唆された。この結果は松岡らのPTENの1分子解析の結果と一貫している(Matsuoka *et al*., 2013)。

4. 1分子が戻ってくる確率を測定する

1分子計測でPTEN$_4$を観察するとある奇妙な現象が観測された。それは、1分子が連続して膜上を大きく移動する現象である(図4A)。通常の膜上拡散は33msecにおいて0.1μm程度の移動しかないが、この現象では1μm以上のおおきな移動が連続してみられる。1分子が膜上を飛び回る様子から、われわれはこの現象を「Hopping」と名付けて性質を詳しく解析することにした。

Hopping現象の性質を調べるために、1分子が膜から外れた後に再び膜に戻ってくる確率を測定した。単純に1分子が消えた位置と時間を原点として、膜に現れる分子の時空間的な確率分布を軌跡のデータから計算すればよさそうである。しかし、この考え方では、膜から外れた分子とは異なる分子をカウントしてしまう恐れがある。すなわち、消えた直後に消えた位置近くに分子が現れたからといって同一分子とは限らないという問題である。そこで、我々は膜から解離した分子とは異なる分子の影響を取り除く統計的な手法を開発した。

この手法では、単純に消えた分子の位置と時間を原点として現れる確率を計算した確率分布fを、消えた分子と同一の分子がつくる確率分布gと異なる分子がつくる確率分布hの和として考える(図4B)。すると、

(3)

$$g(r,t)=f(r,t)-h(r,t)$$

と表記できる。ここで、rとtはそれぞれ消えた分子の位置からの距離と分子が消えてから現れるまでの時間である。確率分布fは単純な積算で求まるので、確率分布hがわかれば知りたい確率分布gを算出することができる。そこで、確率分布hを求めるために、以下にあげる2つの仮定を導入し、確率分布hをモデル化した。

【仮定1】消えた分子と異なる分子が現れる位置と時間はランダムである

【仮定2】分子が現れる確率は細胞膜上で一定であり、時間に対して指数的に減衰する

仮定1では、分子が膜から外れたからといって、その場所に別の分子がつきやすくなるということはないことを想定している。仮定2では、PTENの膜結合の性質を示している。計測結果を見ると、確かにPTEN膜結合の位置は均一であるし(図4C)、現れる分子数は蛍光退色のため指数関数的に減衰している(図4D)。

上記の解析方法を使用し、変異体の戻ってくる確率を測定した。図4EはPTEN変異体が膜から結合した後に、再び膜に戻ってくる確率を示している。結果を見ると、野生型PTENを含むすべての変異体において数パーセントの分子が再び膜に戻ってくることがわかる。このことは、分子の再結合現象は分子の普遍的な性質であることを示唆している。そして、興味深いことにPTEN$_4$で戻ってくる確率がピークになるという現象を発見した。解離定数の増加に対してピークは、1998年の物理学での理論研究においても予測されている(Lagerholm BC and Thompson NL, 1998)。しかし、戻ってくる確率を計測する方法が当時はなかったため、理論検証されることはなかった。本技術により、10年以上の歳月を経て実験による理論検証がなされたのである。

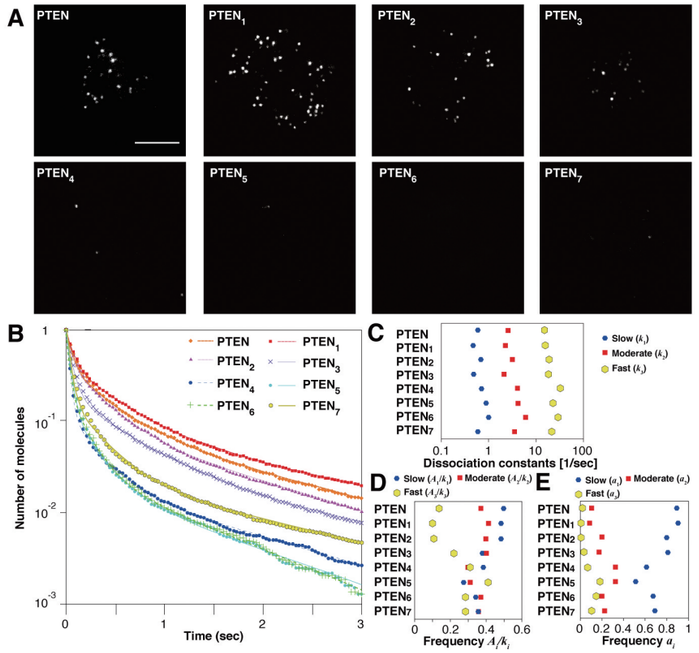


図3　PTEN$_{1\text{-}7}$の膜上解離と拡散。(A)1分子イメージングにより得られたPTEN変異体1分子。白い点が1分子を示す。スケールバーは5μm。(B)PTEN変異体の膜解離。膜に結合してからどれくらいの時間で膜解離が起こるかを示す。膜結合した時刻0における分子数を1としている。(C,D)グラフBの解離曲線を式(1)でフィッティングして得られた(C)解離定数k_1, k_2, k_3と(D)成分割合A_1/k_1, A_2/k_2, A_3/k_3。(E)拡散分布を式(2)でフィッティングして得られた拡散成分の割合a_1, a_2, a_3。

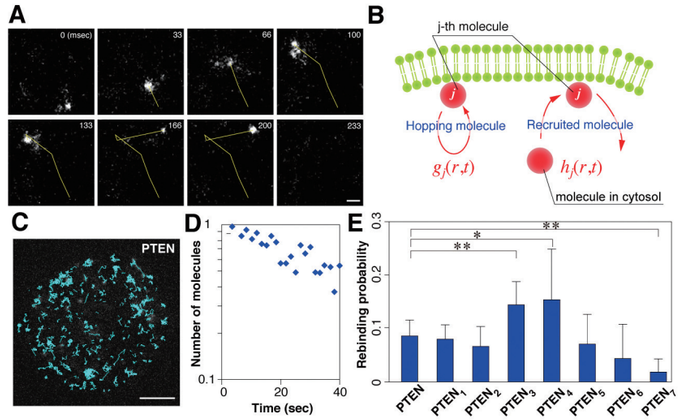


図4　PTEN変異体におけるHopping現象の解析。(A)連続して膜上をHoppingする様子。スケールバーは1μm(B)戻ってくる分子の解析における概念図。膜から外れた分子と同一のものgと異なる分子hが存在すると考える。(C)PTENの細胞膜上での軌跡。スケールバーは5μm。(D)単位時間と面積あたりに現れる分子数の時間変化。初期値を1としている。(E)細胞膜から外れた後に再び膜に半径0.45から2μm、時間133msec以内に戻ってくる確率。*とはそれぞれP値が0．05と0．01以内のものを示す。**

5. cα2正電荷アミノ酸の細胞運動への影響

1分子イメージングと解析から、cα2の正電荷アミノ酸の変異によりPTEN膜局在が低下した。このPTEN膜局在が細胞の機能へどのような影響を及ぼすために、PTEN$_{1\text{-}7}$における細胞運動とPI(3,4,5)P$_3$の局在を共焦点顕微鏡で観察した。図5にPTEN変異体の細胞運動とイノシトールリン脂質PI(3,4,5)P$_3$を共焦点顕微鏡で観察した画像を示す。PTEN$_{1\text{-}3}$では仮足を出しながら移動し通常のアメーバ運動を示す。一方、仮足にはPI(3,4,5)P$_3$の局在が観察される。PI(3,4,5)P$_3$からアクチンフィラメント形成のシグナルが伝わり仮足形成するという過去の研究とも一貫している(Arai *et al*., 2009)。しかし、PTEN$_4$ではPI(3,4,5)P$_3$の局在と仮足が複数観察され、通常のアメーバ運動とは大きく異なっていた。そして、PTEN$_{5\text{-}7}$では全面にPI(3,4,5)P$_3$局在がみられ、PTENノックアウト細胞のように細胞運動できないものが多く観察された。変異体ごとに速度を求めたところ、PTENで最も運動速度が高くなっていることがわかった。これらのことは、PTEN膜結合は探索的な運動が効率的にできるように設定されている可能性を示唆している。

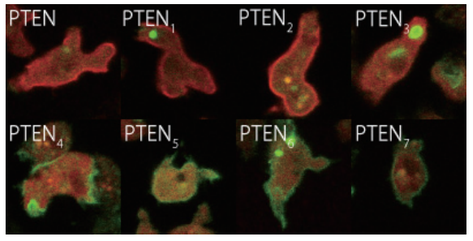


図5　PTEN$_{1\text{-}7}$(赤)とPI(3,4,5)P$_3$(緑)の細胞内局在。PI(3,4,5)P$_3$のマーカーとして、PH$_{PKB}$GFPを使用している。

6. 最後に

本研究により、PTENは膜上で3状態のほかにHoppingという状態もあることがわかった。そして、これらの状態にはcα2の正電荷アミノ酸が深く関わっていることも示された。また、1分子の挙動変化はそのまま、イノシトールリン脂質PI(3,4,5)P$_3$の局在や細胞運動の形式が大きく影響した。今回は1分子にフォーカスした研究であったが、今後は分子ネットワークや細胞運動を中心に解析を進めていく予定である。変異体ごとの違いを1分子、分子ネットワーク、1細胞の階層を統一して理解したいものである。

7. 参考文献

1. Arai Y, Shibata T, Matsuoka S, Ueda M (2010) Self-organization of the phosphatidylinositol lipids signaling system for random cell migration. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 107:12399-12404.
2. Shibata T, Nishikawa M, Matsuoka S, Ueda M (2012) Modeling the self-organized phosphatidylinositol lipid signaling system in chemotactic cells using quantitative image analysis. ***J Cell Sci*** 125:5138-5150.
3. Sansal I, Sellers WR (2004) The biology and clinical relevance of the PTEN tumor suppressor pathway. ***J Clin Oncol*** 22: 2954-2963.
4. Iijima M, Devreotes P (2002) Tumor suppressor PTEN mediates sensing of chemoattractant gradients. ***Cell*** 109: 599-610.

5. Vazquez F, Matsuoka S, Sellers WR, Yanagida T, Ueda M, et al. (2006) Tumor suppressor PTEN acts through dynamic interaction with the plasma membrane. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 103: 3633-3638.

6. Iijima M, Huang YE, Luo HR, Vazquez F, Devreotes PN (2004) Novel mechanism of PTEN regulation by its phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate binding motif is critical for chemotaxis. ***J Biol Chem*** 279: 16606-16613.

7. Das S, Dixon JE, Cho W (2003) Membrane-binding and actication mechanism of PTEN. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 100: 7491-7496.

8. Walker SM, Leslie NR, Perera NM, Batty IH, Downes CP (2004) The tumor-suppressor function of PTEN requires and N-terminal lipid-binding motif. ***Biochem J*** 379: 301-307.

9. Nguyen HN, Afkari Y, Senoo H, Sesaki H, Devreotes PN, et al. (2013) Mechanism of human PTEN localization revealed by heterologous expression in Dictyostelium. ***Oncogene*** doi:10.1038/onc.2013.507.

10. Lee JO, Yang H, Georgescu MM, Di Cristofano A, Maehama T, et al. (1999) Crystal structure of the PTEN tumor suppressor: implications for its phosphoinositide phosphatase activity and membrane association. ***Cell*** 99: 323-334.

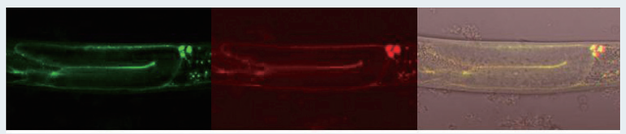
11. Knight JD, Falke JJ (2009) Single-molecule fluorescence studies of a PH domain: New insights into the membrane docking reaction. ***Biophys J*** 96: 566-582.

12. Matsuoka S, Shibata T, Ueda M (2013) Asymmetric PTEN distribution regulated by spatial heterogeneity in membrane-binding state transitions. ***PLoS Comput Biol*** 9: e1002861.

13. Lagerholm BC, Thompson NL (1998) Theory for ligand rebinding at cell membrane surfaces. ***Biophys J*** 74: 1215-1228.

線虫フリークにはこたえられない遺伝子

遺伝学(forward genetics)の醍醐味は、やはり新しい遺伝子の発見である。私は長年に渡って、線虫を材料として細胞移動の研究をしている。特に生殖巣形成のリーダー細胞DTCの移動制御に興味を持っている。DTC移動異常変異体として、私が最初に見つけた遺伝子は*mig-17*で、1997年ごろのことだ。*mig-17*はV番染色体の中央付近にあり、遺伝的マッピングとインジェクションレスキューによるクローニングがやりやすかった。今ではMIG-17はADAMTS familyに属する分泌型メタロプロテアーゼで、体壁筋細胞から分泌され、生殖巣表面の基底膜に局在することにより、DTCが正しい方向に移動してU字型の生殖巣を形成することを可能にしていることが分かっている。*mig-17*と同じ時期に見つけた遺伝子に*mig-18*というのがある。*mig-18*はIII番染色体の右端にマップされた。染色体の末端付近は組換えが起こりにくく、マーカーが少ないために領域の限定が困難で、クローニングできないでいた。2000年ごろだったと思うが、論文を見たカリフォルニア大学バークレー校の学生から連絡があり、*mig-18*の研究をしたいと言う。当時私はNECの研究所にいて、一人で研究していて、手も無かったので、*mig-18*はこの学生に渡すことにした。それから5年くらい経ったが、これに関する論文が発表される様子もないので、学生のボスに連絡してみた。当該学生はマッピングやインジェクションレスキューを試みたが、結局クローニングには至らず研究室を去ったとのことだった。私はこのころ理研CDBにいたが、学生を一人引き受けたこともあり、彼女に*mig-18*の研究を引き継いでもらうことにした。線虫の遺伝学や分子生物学のツールは進歩してきてはいたが、やはり遺伝子クローニングは困難を極め、結局彼女は修士卒業間際の2007年12月、やっとクローニングに成功した。*mig-18*は228個のアミノ酸からなる線虫特異的な分泌蛋白質をコードしていることが分かった。これは少し残念だったが、変異体の表現型は*mig-17*とそっくりだったこともあり、関西学院大に移動後も研究を続けた。興味深いことに、*mig-18*は*mig-17*と同じ遺伝的経路で働き、MIG-17と同様に体壁筋細胞から分泌され、生殖巣基底膜に局在することが分かった(図)。遺伝学的な解析から、MIG-18はDTC移動制御においてMIG-17のcofactorとして機能しているのではないかと考えている。*mig-18*の研究は2014年にGenetics誌に発表した。遺伝子の発見から実に17年が経った。*mig-18*の研究に関わった学生や研究員は11人にのぼる。線虫特異的な小さな遺伝子であるからこそ、線虫フリークの私には実にかわいい遺伝子である。



MIG-18 (green, left) and MIG-17 (red, middle), the secreted proteins act in C. elegans gonad morphogenesis colocalize in the gonadal basement membrane (merged image with DIC, right).

西脇　清二

第47回　日本発生学会　シンポジウム開催報告

伊原　伸治(国立遺伝学研究所多細胞構築研究室)

平成26年5月30日、第47回日本発生生物学会(ウインク愛知, 名古屋市)において、この新学術領域と共催のもと、西山功一先生(熊本大学)と私でシンポジウムを企画いたしました。前年の6月頃から西山さんとメールやskypeを用いてシンポジウムの方向性を話し合いました。私と西山さんは専門とする研究分野が大きく異なるため、話し合いの段階からすでに異種格闘技戦の様相で、細胞の「ゆらぎ」のごとく、方向性はあちらこちらと揺らぎまくりましたが、形態形成を理解するために生物学、物理学、応用数学、構成生物学など複合的なアプローチを紹介できるシンポジウムにしたいという共通認識のもと、5名の方に演者をお願いしました。また演者の方の研究視点や手法に不均一性を持たせることで、多様な側面からの切り口を紹介する異分野融合を視野においた趣旨のシンポジウムを目指しました。

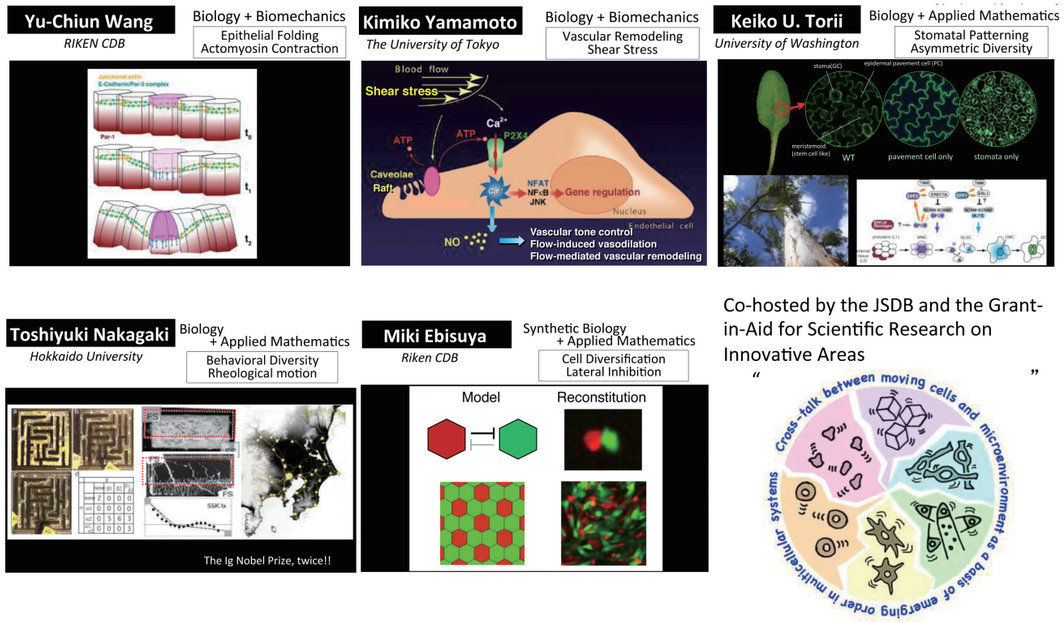
演者としてお願いしたのは、Yu-Chiun Wang先生(RIKEN CDB)，山本希美子先生(東京大学)，鳥居啓子先生(U of Washington)、当領域からは、中垣俊之先生と戎家美紀先生にお願いを致しました。シンポジウムは上皮細胞の折れ曲がり機構に関する講演から始まり、血管内皮細胞のシェアーストレス、葉における気孔のパターン形成、モジホコリの行動多様性、細胞のパターン形成を理解する構成的アプローチなど多岐に渡るものでしたが、いずれの講演も異なる分野への親しみがわくように工夫されており、talkとはこうありたいものだと大変に勉強になりました。会場には立ち見の方もおられ、また多くの質問も飛び交い、有意義なシンポジウムを開催できたと思います。大会のアンケート結果でも、特に内容が優れていたと複数の方が答えて下さり、この場をかりて演者の方に厚くお礼申し上げます。

49th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists

Symposium 5

Integrated Approaches Toward Deeper Understanding of Morphogenesis

Co-chaired by Shinji Ihara (NIBB) and Koichi Nishiyama (Kumamoto Univ.)



Co-hosted by the JSDB and the Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas

第４回「動く細胞と秩序」若手の会を終えて

安井　真人（大阪大学大学院理学研究科）

新学術領域「動く細胞と場のクロストークによる秩序の生成」若手の会が２０１４年９月４日から５日に、熊本県火の国ハイツの会議室において行われました。若手の会とは、学生を含む当領域の若手研究者が集まり現在進行中の研究について発表・ディスカッションを行う会のことです。毎年１回行われてきました。

今回、大阪大学の内川徹、安井真人と名古屋大学の篠田友靖が本会の運営を行いました。これまでの若手の会は本州で行われていましたが、今回が最後の若手の会ということもあり、気分を変えて九州の熊本で行うことにしました。そのせいもあってか、参加人数２７人と多くの若手研究者の参加があり、会が盛り上がってよかったです。

本領域では、１分子から多細胞、粘菌やゾウリムシからマウスと非常に幅広い内容の研究が行われています。そのため、普段聞けないような話が聞け、わたし自身たいへんいい刺激を受けることができました。また、本会では研究の促進を考え、ベストプレゼン賞とベストポスター賞を設けています。今回、ベストプレゼン賞では名古屋大学の松原由幸さん、ベストポスター賞では慶応義塾大学の松永友貴さんと北海道大学の大木開登さんが選ばれました。受賞者以外の研究もおもしろいものが多く、今後の発展が期待されます。

今回の若手の会では、領域メンバー間での親交を深めるために、会の空き時間にテニスをしたり、深夜に若手研究者が一部屋に集まり研究のディスカッションをしたりしました。また、会の終了後に、希望者で阿蘇山観光も行い交流を深めました。残念ながら、火山の活動が活発化したため頂上まではいけませんでしたが、天気が良好でよかったと思います。

今年度で本領域は終わりとなります。しかし、この領域を通じて知り合った研究者とのつながりは今後も続き、研究がさらに発展することと信じています。最後までお読みいただきありがとうございます。

2015

Murakami Y, Matsumoto Y, Tsuru S, Ying BW**, Yomo T*. Global coordination in adaptation to gene rewiring.
Nucleic Acids Res., pii: gku1366. [Epub ahead of print] (2015).

Ishizawa Y, Ying BW**, Tsuru S, Yomo T*. Nutrient-dependent growth defects and mutability of mutators in Escherichia coli.
Genes Cells., 20:68-76 (2015).

‡Mizuta K, ‡Sakabe M**[1], Ioka T, Hashimoto A, Ioka T, Sakai C, Okumura K, Hattammaru M, Fujita M, Araki M, Somekawa S, Saito and Nakagawa O[1]. Impairment of endothelial-mesenchymal transformation during atrioventriucular cushion formation in Tmem100 null embryo. (‡These authors contributed equally; [1]corresponding authors)
Dev. Dyn., 244:31-42 (2015).

Takaki Miyata**, Mayumi Okamoto*, Tomoyasu Shinoda* and Ayano Kawaguchi*. Interkinetic nuclear migration generates and opposes ventricular-zone crowding: insight into tissue mechanics.
Front. Cell. Neurosci., in press.

Kikuchi T, Shibata Y, Kim H.-S, Kubota Y, Yoshina S, Mitani S and Nishiwaki K**. The BED finger domain protein MIG-39 halts migration of distal tip cells in *Caenorhabditis elegans*.
Dev. Biol., 397:151-161 (2015).

2014

Yoshida M, Tsuru S, Hirata N, Seno S, Matsuda H, Ying BW**, Yomo T*. Directed evolution of cell size in Escherichia coli.
BMC Evol Biol., 14:257 (2014).

Akeno Y, Ying BW**, Tsuru S, Yomo T*. A reduced genome decreases the host carrying capacity for foreign DNA.
Microb Cell Fact., 13:49 (2014).

Sato N**, Katsumata Y, Sato K and Tajima N. Cellular Dynamics Drives the Emergence of Supracellular Structure in the Cyanobacterium, *Phormidium* sp. KS.
Life, 4:819-836. doi:10.3390/life4040819 (2014).

‡Morioka T, ‡Sakabe M**[1], Ioka T, Iguchi T, Mizuta K, Hattammaru M, Sakai C, Itoh M, Sato GE, Hashimoto A, Fujita M, Okumura K, Araki M, Xin M, Pederson RA, Utset MF, Kimura H and Nakagawa O[1]. An important role of endothelial Hairy-related transcription factors in mouse vascular development. (‡These authors contributed equally; [1]corresponding authors)
Genesis, 52:897-906 (2014).

Nishikimi A, Ishihara S, Ozawa M, Etoh K, Fukuda M, Kinashi T and Katagiri K**.** Rab13 acts downstream of the kinase Mst1 to deliver the integrin LFA-1 to the cell surface for lymphocyte trafficking.
Sci. Signal., Vol. 7, Issue 336, p. ra72, DOI: 10.1126/scisignal.2005199 (2014).

Hiraiwa T, Nagamatsu A, Akuzawa N, Nishikawa M and Shibata T**. Relevance of intracellular polarity to accuracy of eukaryotic chemotaxis.
Phys. Biol., 11, 056002 doi:10.1088/1478-3975/11/5/056002 (2014).

Nakajima A, Ishihara S, Imoto D and Sawai S**. Rectified directional sensing in long-range cell migration.
Nature Communications, 5, 5367 doi:10.1038/ncomms6367 (2014).

Dong B, Miao G and Hayashi S**. A fat body-derived apical extracellular matrix enzyme is transported to the tracheal lumen and is required for tube morphogenesis in Drosophila.
Development, 141:4104-4109 (2014).

Miao G and Hayashi S**. Manipulation of gene expression by infrared laser heat shock and its application to the study of tracheal development in Drosophila.
Dev Dyn., doi: 10.1002/dvdy.24192. [Epub ahead of print] (2014).

Fujimuro T, Matsui T**, Nitanda Y, Matta T, Sakumura Y, Saito M, Kohno K, Nakahata Y and Bessho Y. Hes7 3'UTR is required for somite segmentation function.
Scientific Reports, 4: 6462 (2014).

Matsubara Y, Sakai A, Kuroiwa A and Suzuki T**. Efficient embryonic culture method for the Japanese striped snake, Elaphe quadrivirgata, and its early developmental stages.
Dev. Growth Differ., 56(8):573-582. doi: 10.1111/dgd.12157 (2014).

Huynen L, Suzuki T**, Ogura T, Watanabe Y, Millar CD, Hofreiter M, Smith C, Mirmoeini S and Lambert DM. Reconstruction and in vivo analysis of the extinct tbx5 gene from ancient wingless moa (Aves: Dinornithiformes).
BMC Evol Biol., 75:1471-2148 (2014).

Morishita Y and Suzuki T**.** Bayesian inference of whole-organ deformation dynamics from limited space-time point data.
J. Theor. Biol., 357:74-85 (2014).

Takeuchia M, Matsudab K, Yamaguchib S, Asakawac K, Miyasakad N, Lalc P, Yoshiharad Y, Kogae A, Kawakamic K, Shimizua T and Hibi M**. Establishment of Gal4 transgenic zebrafish lines for analysis of development of cerebellar neural circuitry.
Dev Biol., pii: S0012-1606(14)00499-0. doi: 10.1016/j.ydbio (2014).

Nagao Y, Suzuki T, Shimizu A, Kimura T, Seki R, Adachi T, Inoue C, Omae Y, Hara I, Taniguchi Y, Naruse K, Wakamatsu Y, Kelsh RN, Hibi M** and Hashimoto H. Sox5 functions as a fate switch in medaka pigement cell development.
PLoS Genet., 10(4):e1004246 (2014).

Hirota Y, Kubo K, Katayama K, Honda T, Fujino T, Yamamoto TT and Nakajima K**. Reelin receptors ApoER2 and VLDLR are expressed in distinct spatio-temporal patterns in developing mouse cerebral cortex.
J. Comp. Neurol., doi: 10.1002/cne.23691 (2014).

Maintenance of cell fates through acetylated histone and the histone variant H2A.z in C. elegans. Shibata Y and Nishiwaki K**.
Worm, 8;3:e29048. doi: 10.4161/worm.29048. eCollection (2014).

Arita Y, Nakaoka Y, Matsunaga T, Kidoya H, Yamamizu K, Arima Y,Kataoka-Hashimoto T, Ikeoka K, Yasui T, Masaki T, Yamamoto K, Higuchi K, Park J-S, Shirai M, Nishiyama K**, Yamagishi H, Otsu K, Kurihara H *, Minami T, Yamauchi-Takihara K, Koh GY, Mochizuki N, Takakura N, Sakata Y, Yamashita JK and Komuro I. Myocardium-derived angiopoietin-1 is essential for coronary vein formation in the developing heart.
Nat.Commun., 5, 4552, doi: 10.1038/ncomms5552 (2014).

Nishimura YV, Shikanai M, Hoshino M, Ohshima T, Nabeshima Y, Mizutani K, Nagata K, Nakajima K** and Kawauchi T. Cdk5 and its substrates, Dcx and p27kip1, regulate cytoplasmic dilation formation and nuclear elongation in migrating neurons.
Development, 141(18):3540-3550 (2014).

Wakamatsu Y**, Nomura T, Osumi N and Suzuki K. Comparative gene expression analyses reveal heterochrony for Sox9 expression in the cranial neural crest during marsupial development.
Evol Dev., 16(4): 197-206 (2014).

Hatakeyama J, Wakamatsu Y**, Nagafuchi A, Kageyama R, Shigemoto R and Shimamura K. Cadherin-based adhesions in the apical endfoot are required for active Notch signaling to control neurogenesis in vertebrates.
Development, 141(8): 1671-1682 (2014).

Kuriyama S**, Theveneau E, Benedetto A, Parsons M, Tanaka M, Charras G, Kabla A, Mayor R. In vivo collective cell migration requires an LPAR2-dependent increase in tissue fluidity.
J Cell Biol., 206(1):113-127 (2014).

Satoyoshi R, Kuriyama S**, Aiba N, Yashiro M, Tanaka M. Asporin activates coordinated invasion of scirrhous gastric cancer and cancer-associated fibroblasts.
Oncogene., doi: 10.1038/onc.2013.584. [Epub ahead of print] (2014).

Huang T-F, Cho C-Y, Cheng Y-T, Huang J-W, Wu Y-Z, Yeh A. Y-C, Nishiwaki K**, Chang S-C and Wu Y-C. BLMP-1/Blimp-1 Regulates the Spatiotemporal Cell Migration Pattern in *C. elegans*.
PLoS Genetics, 10(6): e1004428 (2014).

Nishita M#, Qiao S, Miyamoto M, Okinaka Y, Yamada M, Hashimoto R, Iijima K, Otani H, Hartmann C, Nishinakamura R**, Minami Y#.** Role of Wnt5a-Ror2 signaling in morphogenesis of the metanephric mesenchyme during ureteric budding. (#co-corresponding authors)
Mol. Cell. Biol., pii: MCB.00491-14. [Epub ahead of print] (2014).

Doi R, Endo M, Yamakoshi K, Yamanashi Y, Nishita M**, Fukada SI, Minami Y. Critical role of Frizzled1 in age-related alterations of Wnt/beta-catenin signal in myogenic cells during differentiation.
Genes Cells,19:287-296 (2014).

Sekine K, Kubo K, and Nakajima K**. How does Reelin control neuronal migration and layer formation in the developing mammalian neocortex?
Neurosci. Res., pii: S0168-0102(14)00115-1. doi: 10.1016/j.neures.2014.06.004 (2014).

Dong B, Hannezo E, Hayashi S**. Balance between Apical Membrane Growth and Luminal Matrix Resistance Determines Epithelial Tubule Shape.
Cell Reports, pii: S2211-1247(14)00263-0. doi: 10.1016/j.celrep.2014.03.066 (2014).

Lacroix B, Bourdages KG, Dorn JF, Ihara S**, Sherwood DR, Maddox PS, Maddox AS. In Situ Imaging in C. elegans Reveals Developmental Regulation of Microtubule Dynamics.
Developmental cell, 29: 203-216 (2014).

Okamoto M, Shinoda T, Kawaue T, Nagasaka A and Miyata T**. Ferret-mouse differences in interkinetic nuclear migration and cellular densification in the neocortical ventricular zone.
Neuroscience Research, pii: S0168-0102(14)00065-0. doi: 10.1016/j.neures.2014.03.011 (2014).

Kawaue T, Sagou K, Kiyonari H, Ota K, Okamoto M, Shinoda T, Kawaguchi A and Miyata T**. *Neurogenin2-d4Venus* and *Gadd45g-d4Venus* transgenic mice: Visualizing mitotic and migratory behaviors of cells committed to the neuronal lineage in the developing mammalian brain.
Development Growth & Differentiation, 56:293-304, doi: 10.1111/dgd.12131 (2014).

Hashimoto H, Yuasa S, Tabata H*, Tohyama S, Hayashiji N, Hattori F, Muraoka N, Egashira T, Okata S, Yae K, Seki T, Nishiyama T, Nakajima K**, Sakaue-Sawano A, Miyawaki A and Fukuda K. Time-lapse imaging of cell cycle dynamics during development in living cardiomyocyte.
J.Mol. Cell. Cardiol., pii: S0022-2828(14)00097-2. doi: 10.1016/j.yjmcc (2014).

Suzuki S, Shuto T, Sato T**, Kaneko M, Takada T, Suico MA, Cyr DM, Suzuki H, Kai H. Inhibition of post-translational N-glycosylation by HRD1 that controls the fate of ABCG5/8 transporter.
Sci Rep., 4:4258 (2014).

Awasaki T**, Kao CF, Lee YJ, Yang CP, Huang Y, Pfeiffer BD, Luan H, Jing X, Huang YF, He Y, Schroeder MD, Kuzin A, Brody T, Zugates CT, Odenwald WF, Lee T. Making Drosophila lineage-restricted drivers via patterned recombination in neuroblasts.
Nat Neurosci., doi: 10.1038/nn.3654 (2014).

Namba T, Kibe Y, Funahashi Y, Nakamuta S, Takano T, Ueno T, Shimada A, Kozawa S, Okamoto M, Shimoda Y, Oda K, Wada Y, Masuda T, Sakakibara A, Igarashi M, Miyata T**, F-S Catherine, Takeuchi K, Kaibuchi K. Pioneering Axons Regulate Neuronal Polarization in the Developing Cerebral Cortex.
Neuron, 81: 814-829 (2014).

Akiyama R, Masuda M, Tsuge S, Bessho Y and Matsui T**[1]. An anterior limit of FGF/Erk signal activity marks the earliest future somite boundary in zebrafish. ([1]Corresponding author)
Development, 141: 1104-1109 (2014).

Inoue S, Kondo S, Parichy DM# and Watanabe M**#. Tetraspanin 3c requirement for pigment cell interactions and boundary formation in zebrafish adult pigment stripes. (#co-corresponding authors)
Pigment Cell Melanoma Res, 27:190-200 (2014).

Hamada H, Watanabe M**#, Lau HE, Nishida T, Hasegawa T, Parichy DM and Kondo S#. Involvement of Delta/Notch signaling in zebrafish adult pigment stripe patterning. (#co-corresponding authors)
Development, 141:318-324 (2014).

Nishikawa M, Horning M, Ueda M and Shibata T**. Excitable Signal Transduction Induces Both Spontaneous and Directional Cell Asymmetries in the Phosphatidylinositol Lipid Signaling System for Eukaryotic Chemotaxis.
Biophysj., 106: 723-734 (2014).

Koga M, Matsuda M, Kawamura T, Sogo T, Shigeno A, Nishida E and Ebisuya M**. Foxd1 is a mediator and indicator of the cell reprogramming process.
Nat. Commun., 5: 3197, doi:10.1038/ncomms4197 (2014).

Suzuki M, Toyoda N, Takagi S*. Pulsed Irradiation Improves Target Selectivity of Infrared Laser-Evoked Gene Operator for Single-Cell Gene Induction in the Nematode *C. elegans*.
PLoS ONE, 9(1): e85783. doi:10.1371/journal.pone.0085783 (2014).

Nagayama K**, Yamazaki S, Yahiro Y and Matsumoto T*. Estimation of the mechanical connection between apical stress fibers and the nucleus in vascular smooth muscle cells cultured on a substrate.
Journal of Biomechanics, pii: S0021-9290(14)00073-6. doi: 10.1016/j.jbiomech (2014).

Shibata Y, Sawa H, and Nishiwaki K**. HTZ-1/H2A.z and MYS-1/MYST HAT act redundantly to maintain cell fates in somatic gonadal cells through repression of *ceh-22 in Caenorhabditis elegans*.
Development, 141: 209-218 (2014).

Retnoaji B, Akiyama R, Matta T, Bessho Y and Matsui T**[1]. Retinoic acid controls proper head-to-trunk linkage in zebrafish by regulating an anterior-posterior somitogenetic rate difference. ([1]Corresponding author)
Development, 141: 158-165 (2014).

Kitazawa A*, KuboK , Hayashi K*, Matsunaga Y, Ishii K and Nakajima K**. Hippocampal pyramidal neurons switch from a multipolar migration mode to a novel “climbing” migration mode during development.
J. Neurosci., 34: 1115-1126 (2014).

Kim H-S, Kitano Y, Mori M, Takano T, Harbaugh TE, Mizutani K, Yanagimoto H, Miwa S, Ihara S, Kubota Y, Shibata Y, Ikenishi K, Garriga G and Nishiwaki K**.** The novel secreted factor MIG-18 acts with MIG-17/ADAMTS to control cell migration in *Caenorhabditis elegans*.
Genetics, 196: 471-479 (2014).

2013

Suzuki M, Toyoda N, Shimojou M, Takagi S*. Infrared laser-induced gene expression in targeted single cells of *Caenorhabditis elegans*.
Dev Growth Differ., 55:454-461 (2013).

Takagi C, Sakamaki K, Morita H, Hara Y, Suzuki M**, Kinoshita N and Ueno N*. Transgenic Xenopus laevis for live imaging in cell and developmental biology.
Dev. Growth Differ., 55: 422-433 (2013).

Nagayama K**, Yahiro Y and Matsumoto T*. Apical and basal stress fibers have different roles in mechanical regulation of the nucleus in smooth muscle cells cultured on a substrate.
Cellular and Molecular Bioengineering, 6-4: 473-481 (2013).

Hara Y, Nagayama K, Yamamoto TS, Matsumoto T*, Suzuki M** and Ueno N*.** Directional migration of leading-edge mesoderm generates physical forces: Implication in Xenopus notochord formation during gastrulation.
Developmental Biology, 382: 482-495 (2013) .

Taguchi A, Kaku Y, Ohmori T, Sharmin S, Ogawa M, Sasaki H and Nishinakamura R**. Redefining the in vivo origin of metanephric nephron progenitors enables generation of complex kidney structures from pluripotent stem cells.
Cell Stem Cell,14:53-67 (2013).

(**は研究代表者、*は研究分担者又は連携研究者、ボールドは領域内共同研究による論文)

発表論文リスト

■計画研究一覧

A01「分子から細胞へ」

研究課題名	代表者氏名	所属・職
細胞運動の自発的なゆらぎを利用した柔軟な環境応答の分子メカニズム	上田 昌宏	大阪大学大学院生命機能研究科・教授
細胞接着の時空間制御による免疫動態調節機構	木梨 達雄	関西医科大学生命医学研究所・教授

A02「細胞から組織へ」

研究課題名	代表者氏名	所属・職
動いて脳を作る細胞群の動態制御機構	仲嶋 一範	慶應義塾大学医学部・教授
線虫の生殖巣形成における上皮と基底膜のクロストーク	西脇 清二	関西学院大学理工学部・教授

A03「組織から器官へ」

研究課題名	代表者氏名	所属・職
神経前駆細胞の動と静を制御する場と集団の原理	宮田 卓樹	名古屋大学大学院医学系研究科・教授
上皮細胞の動態を制御する場としての力の発生とその応答	林　茂生	理化学研究所 多細胞システム形成研究センター・チームリーダー

■公募研究一覧

A01「分子から細胞へ」

研究課題名	代表者氏名	所属・職
細胞接触センサーから直接伝わる細胞骨格編集シグナルの研究	栗山　正	秋田大学大学院医学系研究科・准教授
蛍光プローブによる細胞移動の予測と移動秩序の分子機構の解明	中井　淳一	埼玉大学脳科学融合研究センター・教授
由来の異なる細胞間相互作用による神経細胞移動制御機構の解明	佐藤　純	金沢大学 脳・肝インターフェースメディシン研究センター・教授

A02「細胞から組織へ」

研究課題名	代表者氏名	所属・職
耳プラコード発生におけるユニークな上皮内細胞動態の解析	若松　義雄	東北大学大学院医学系研究科・講師
場と動きの共鳴から出現する多細胞ダイナミクスの解析	澤井　哲	東京大学大学院総合文化研究科・准教授
かたちをつくる血管細胞の集団的ふるまいと制御系の理解	西山　功一	熊本大学医学部附属病院・特任講師 / 熊本大学国際先端医学研究拠点施設・独立研究員
細胞配置を制御する外部シグナルと細胞特性の研究	高木　新	名古屋大学大学院理学研究科・准教授
動く細胞による神経回路リモデリング機構	日比　正彦	名古屋大学生物機能開発利用研究センター・教授
細胞運動の秩序を担う細胞接着斑・細胞骨格・核の力学的協調作用の解析	長山　和亮	茨城大学工学部知能システム工学科 ・教授
細胞の動きが規則的な空間パターン形成に与える影響の構成的理解	戎家　美紀	理化学研究所 生命システム研究センター（QBiC）・ユニットリーダー
ギャップ結合が作る細胞間相互作用と生物の形	渡邉　正勝	大阪大学大学院生命機能研究科・准教授
感覚組織形成におけるモザイク様細胞配列形成機構の解析	富樫　英	神戸大学大学院医学研究科・助教
後腎間葉の細胞移動による尿管芽誘導機構	西田　満	神戸大学大学院医学研究科・准教授
細胞集団形成過程における細胞と場のクロストーク	松井　貴輝	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科・助教
血行性転移における動く細胞と場のクロストーク	齋藤　大介	東北大学大学院国際高等研究教育機構・助教
肺内インビボライブイメージングによる浸潤リンパ球の秩序形成過程の解析	長谷川　明洋	山口大学大学院医学系研究科・准教授
集団的細胞運動を支える細胞内小胞輸送とアクチン細胞骨格再編成のクロストーク制御	坂根　亜由子	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・助教
脂質メディエーターとHippoシグナル経路が織りなす細胞集団の秩序化機構の解明	佐藤　卓史	熊本大学発生医学研究所 分化制御分野・研究員
心臓中隔や弁の前駆組織をつくりだす部位特異的な細胞運動とそれを誘導するメカニズム	坂部　正英	奈良県立医科大学医学部・助教
ショウジョウバエ脳における動くグリア細胞によるグリア組織網の再構築	粟崎　健	杏林大学医学部・教授
線虫*C. elegans*をもちいたライブイメージングによる細胞浸潤機構の解明	伊原　伸治	国立遺伝学研究所構造遺伝学研究センター・助教
ミクログリアによる神経回路修飾とその破綻による精神疾患	和氣　弘明	生理学研究所　発達生理学研究系・准教授
マウス胚発生における細胞間の力学マップの作成と力学的ルールの抽出	小山　宏史	基礎生物学研究所 初期発生研究部門・助教

A03「組織から器官へ」

研究課題名	代表者氏名	所属・職
細胞動態と生化学場との統合によるAnisotropyを生み出す力学場の解明	鈴木　孝幸	名古屋大学大学院理学研究科・助教
肺上皮の集団運動のメカニズムとmorphogen gradient	三浦　岳	九州大学大学院医学研究院・教授
器官として移動する胸腺・副甲状腺の駆動力源を周囲の間葉系細胞との関係性から探る	片岡　浩介	横浜市立大学生命医科学研究科・准教授
腎臓形成におけるネフロン前駆細胞の動態制御	西中村　隆一	熊本大学発生医学研究所 腎臓発生分野・教授
傷害脳内を移動する新生ニューロンと活性化アストロサイトのクロストーク	金子　奈穂子	名古屋市立大学大学院医学研究科・助教
4次元細胞動態解析による器官誘導能を有する毛包幹細胞とそのニッチの解析	豊島　公栄	北里大学医学部・特任講師
初期神経系の形成における非筋型ミオシンのダイナミクスと意義	鈴木　誠	基礎生物学研究所 形態形成研究部門・助教

A04「動く細胞の理論」

研究課題名	代表者氏名	所属・職
微細藻類運動系における秩序形成のモデル化と応用	佐藤　直樹	東京大学大学院総合文化研究科・教授
細胞増殖に伴う集団秩序維持	應　蓓文	筑波大学生命環境科学研究科・准教授
細胞運動における細胞レオロジーと応力場のクロストーク	中垣　俊之	北海道大学電子科学研究所 生命科学研究部門・教授
成長組織場における細胞の時空間認識メカニズムの理論的定式化と実験的検証	森下　喜弘	理化学研究所 発生・生命システム研究センター（QBiC）・ユニットリーダー
細胞スケールから器官まで、運動する細胞が織りなす協同現象のフィジカルバイオロジー	柴田　達夫	理化学研究所 発生・生命システム研究センター（QBiC）・ユニットリーダー