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

Newsletter
Vol.
January 2012

CONTENTS

- 01 領域代表あいさつ
- 02 領域評価委員からの言葉

領域内研究紹介

- 03 細胞集団の形成・維持機構の解明を目指して 松田 達朗・松井 貴輝
- 05 動く神経細胞が、大脳新皮質という「場」を 認識できるように進化したことによって、 哺乳類は高度な脳機能を獲得できたのか? 中嶋 -範
- 07 次世代臓器置換再生医療の基盤技術開発: 再生成熟器官移植としての 「再生歯ユニットによる歯・歯周組織の包括的な再生」 辻 孝
- 08 神経細胞の三次元増殖培養を可能にする バイオマテリアルの開発 味岡 逸樹
- 09「形づくりのしくみ」を神経細胞で解析する稲垣直之
- 10 細胞と細胞との力学的な繋がりと細胞間接着装置 米村 重信
- 14 **軸索ガイダンス因子セマフォリンによる細胞形態調節** 高木 新
- 15 線虫C.elegansの生殖巣リーダー細胞の 核のポジショニングについて 金 憲誠

コラム

- 04 粘菌シネマと自然科学の統合 澤井 哲
- 17 **気になる本** 宮田 卓樹

班会議開催報告

- 18 **第2回領域班会議を終えて** 領域代表 宮田 卓樹 **第2回領域班会議に参加して** 石井 一裕
- 19 **第3回領域班会議を終えて** 領域代表 宮田 卓樹
- 20 発表論文リスト
- 22 研究一覧

そのような「ゆらぎ」、「ランダムな動き」が、多細胞の世界において、単に拘束される対象としてではなく、「秩序」の成立のために積極的に貢献するのではないか、もしイエスならどのようにか、というのが、問いのもう一つの柱です。

時間空間分解能の高い定量的なデータ取得と、 それを反映した数理的解析が重要と思われますので、積極的な相互支援、若手班員の滞在型実習など を行なっています。

光活性化機能センサー開発, 一分子イメージング, 統計的手法, 数理モデル, 力学的実験, 種々の三次元培養, 遺伝子導入手法, ショウジョウバエや線虫を使った遺伝学的解析, 細胞移植, 生体内二光子顕微観察など, 多彩な技の持ち主がお互いに鍛え合うことを大切にしたいと考えています.

2年目の今年度は、6月に公募班員を迎えて初めての会議を行ない、以降、上記のような支援活動や新たに発足した共同研究等、あるいは、より日常的会話的な助言のし合いによって、団結性の高い研究の推進ができるようにと務めてまいりました。

2012年1月27日に国内シンボジウム「動く細胞と場を読む」(公開)を開催します。領域内からの3名(木梨達雄[計画],仲嶋一範[計画],澤井哲[公募])に加えて、領域外から気鋭の講師陣(池谷裕二[新学術領域メゾ神経回路],高橋淑子[同血管神経ワイヤリング],松野健治[同秩序形成ロジック],横田秀夫[同ロジスティックス]の各氏)4名をお招きし、細胞と「場」の関係性、そして「読む」ための先進的なアイディア・技法などについて学び、また論じたあと、翌日から2日間の班会議(非公開)でお互いの進捗について、全員の口演とポスターにより披露し合います。さらに、3月には、若手主体で企画運営される「若手の会」が催され、密着感と白熱性に富むサイエンスの場が共有されることになっています。

2年目を締めくくるとともに、3年目に向けて本領域の一層の発展に努力してまいる所存です。一層のご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

(写真は,6月の班会議での討論風景)

代表としてご挨拶申し上げます。本領域「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、平成22年度発足の新学術領域の1つです。計画班員6名(大阪大・QBiCの上田昌宏、関西医大の木梨達雄、慶應大の仲嶋一範、関西学院大の西脇清二、理研CDBの林茂生、名古屋大の宮田卓樹)と、公募班員35名からなります。

本領域は、細胞が生来的にもつ「動く」という特性が、どのように微小環境(「場」)からの拘束・制御を通じて形態的および機能的な高次の「秩序」へとまとめ上げられるのかを問います。

具体的な解析の対象として、粘菌、磁性細菌、リンパ球、ニューロン、ガン細胞、血管細胞、表皮細胞、神経前駆細胞、管腔形成上皮、初期胚など、さまざまな「動く細胞」、組織、器官に注目します、「場」には、細胞外基質や、近隣細胞上の表面分子、拡散性の液性因子、力学的・電気的などの物理的な要因が含まれます。

「動く細胞」と「場」との関係性に注目した研究をこれまで独自に行ってきた研究者が、めいめいの手法や考え方を披露し合い、技術的および知的な学び合い・教え合いをすべく、新しい集合体を形成しています.

系のヘテロさが際立つ「動く細胞と秩序」ですが、 この雑多性が引き起こす「化学反応」が、相互補完を 越えて、全く新しい概念を見いだすことにつながれば というのが、代表としての心からの願いです。

私たちは、細胞たちが突起や探索的仮足を伸ばすかのごとくに、未知の分野の作法・常識へ向けて一歩を踏み出す、あるいはアメーバ運動のごとくに身を投じる意欲を持とうと呼び掛け合っています

こうした行為は、従来の問いや手法の延長線上に必ずしも乗らぬ場合もあり、サイエンス上の「ふらつき」、「道草」、「ゆらぎ」として意識できる場合もあるかもしれません

細胞の「ゆらぎ」は、強烈な誘引因子に向けての移動をすべき場面においては不利・しくじりとなってしまうかもしれませんが、障害物だらけの三次元の世界では、むしろうまい迂回や集団的協調につながる可能性があると、実際のアメーバに対する実験とシミュ



名古屋大学 大学院医学系研究科 教授 宮田 卓樹



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」への期待

岡野 栄之 (慶應義塾大学医学部)

モルフォジェン、chemoattractant, chemorepellantとその4次元(3次元+時間軸) 的分布と言った場がどのように形成され、様々な細胞はそれにどのように応答して動き、はたまた分裂、分化まで誘導され、秩序ある構造体が形成されてくるか?これは、生物種や、臓器を超えた生命科学の根源的なテーマです。このテーマにチャレンジしようと、色々な専門性と方法論を持った、知的好奇心とインテリジェンスが実に高い研究者たちが集まって、ホットなdiscussionと共同研究が繰り広がっている。この新学術領域は、そんな感じの同志の集まりです。この新学術領域の集まりに参加すると、それはもう色々な面白い話がど

んどん飛び出し、discussionが盛り上がり、様々な方向へ個々の参加者の興味は動いて行くのが判ります。そしてその総和として、全体としてどのような秩序が形成され、新しい学術の領域が形成されるか?その過程で宮田代表はどのように先導的な役割を担っていかれるのか?本当に楽しみです。でも大事なのは、個々のメンバーはとにかく「動く」ことです。そしてそれを楽しむ事です。それなしには、この集まりの存在意義がなくなってしまいます。新しい学問を創ることは、本当に楽しい事だと思います。それを実感させてくれる「動く細胞と場のクロストークによる秩序の生成」に期待しております!

細胞集団の形成・維持機構の解明を目指して

松田 達朗・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)

ゼブラフィッシュは、遺伝子操作、遺伝学 解析、イメージングが可能であることから、 脊椎動物の胚発生を研究する上で有用な モデル動物として位置づけられている。この 胚発生の間に、細胞は盛んに増殖、移動を 繰り返し、その後細胞同士が集まることで、 高次機能を持つ器官が形成される。よって 胚発生のプロセスは、分子、細胞、細胞集団、 器官などの異なる階層毎で、様々な生命現 象が起こり、さらにそれらが階層を超えて相 互フィードバックする複雑で、動的なシステ ムであることが予想されている。我々は、「生 物の形づくりがどのように制御されているの か?」について興味をもって研究を行ってお り、最近、ゼブラフィッシュの左右差を規定 する器官(クッペル胞)の形成過程で、細胞 集団形成が細胞シグナルによって厳密に制 御されていることを発見した(Matsui et al. PNAS 2011)。このニュースレターでは、そ の成果を概説し、この成果をもとにした現 在の研究についても紹介する。

繊維芽細胞増殖因子(FGF)の正の制御因子canopy1 (cnpy1)は、初期のゼブラフィッシュ胚において、母性因子として広く発現しているが、その後、体節形成期になると、尾部、体節、脳の一部で特異的に発現する。Cnpy1がFGFシグナルをいつ、どこで制御するのかを解明するために、正常胚とcnpy1のノックダウン(KD)胚でのFGFシグナル活性化領域の違いを調べた。その結果、原腸胚期に出現するDFC(Dorsal Forerunner Cells)において、cnpy1依存的なFGFシグナルの活性が起こることを発見した。

左右非対称性を規定するクッペル胞 (KV)の前駆細胞であるDFCは、原腸胚中期に20-30個のクラスターとして出現する。そのDFCクラスターは集団のまま植物極側に移動する。その後DFCは、上皮化して内腔を持った小胞(KV)を形成することが知られている。そこで、cnpy1がどのようにDFC/KV形成を制御するのかを解析したところ、cnpy1のKD胚では、総DFC数や植物極への移動は正常であったが、DFCのクラス

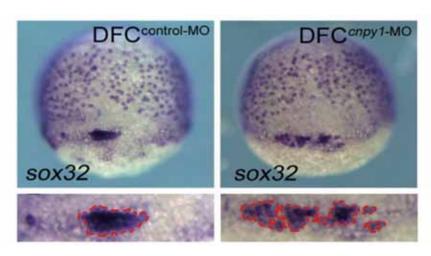


図1.cnpy1ノックダウン胚におけるDFCの集合状態の変化 コントロール胚では、DFCは1個の集団としてまとまるが(左)、cnpy1をノックダウンした胚では複数 個の細胞塊が形成される(右)

ターが分散し、小さい細胞集団(5~10個)が複数個形成されることが分かった(図1)。このクラスター形成異常は、FGFシグナルを実験的に活性化することでレスキューされることから、Cnpy1依存的なFGFシグナルの活性化はDFCの集団形成に必須であることが示唆された。

Cnpy1は小胞体に局在し、Fgfr1、シャペロン分子と結合することで、Fgfr1のフォールディングを高め、成熟Fgfr1の量を増やす働きをもち、しかも、DFCにおいてcnpy1は、Fgf8によって発現誘導されることから、DFCの集団形成過程で、Cnpy1はFGFの正のフィードバック制御因子として機能していることが示唆された。

このシグナルを活性化するリガンドとしてFgf8を、さらに、FGFシグナルの下流でクラスター形成を制御するエフェクターとして、転写因子tbx16、接着因子cadherin1(cdh1)を同定した。これらの結果を総合して、我々は以下に示すような「細胞が自律的に集団を形成するしくみ」を提唱した(図2)。

- 1、Fgf8は、DFCにおいてFGFシグナルを活 性化する。
- 2、FGFシグナルに依存してcnpy1の発現

- が増加し、産生されたCnpy1は小胞体内でFgfr1の成熟を促進してFGFシグナルをさらに増強する。
- 3、増強されたFGFシグナルはcdh1の発現 を誘導して、Cdh1を介した接着を促進 する。
- 4、接着に依存して、安定なDFCクラスターが形成される。

1つの細胞は比較的単純な振る舞いしか 示さないが、集団になると高次機能を発揮 する。この場合、数多くの分子、細胞が相互

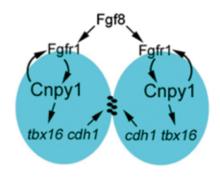


図2. FGFシグナルを介したDFCのクラスター形成 モデル

Fgf8の刺激を経てCnpy1がFgfr1の成熟を促進する。増幅されたシグナルは下流因子の発現を誘導し、Cdh1依存的な細胞間接着により安定なクラスターを維持する。

作用しているので、集団としての機能性や構造がどのように規定されたのかは予測することが難しい。このような場合に数理シミュレーションを活用することの重要性が指摘されている。そこで我々は、上記のメカニズムがクラスター形成を制御するために十分であるかを検証するために、数理解析を含めた新たな取り組みを行なっている。

微分方程式を用いて、FGF、Fgfr、Erk(FGFシグナル活性化の指標)、Cdh1 の量的な時間変化をあらわした。Cdh1量 依存的にクラスターに参加できる細胞数が変化する条件を導入した結果、正常条件下(Control)では、FGFシグナル依存的にCdh1が供給され、クラスターサイズは初期条件の20個から変化しなかった。しかし、fgf8、cnpy1、cdh1のKD条件下では、Cdh1量が低下して接着性が失われてしまうので、クラスターは細胞1つのレベルまで

分散してしまうことが明らかになった (図3)。この結果は、FGFシグナルに依存したメカニズムのみでは、細胞集団を維持することができないことを示している。さらに、このシステムにはFGFシグナルが低下した状況下にあっても未知の機構によってクラスター形成を維持しようとするしくみを持つことも示唆された。

現在、この未知の機構を解明するために、イメージングと数理モデルを用いた融合研究を行なっている。今後の解析によって、このしくみを解明していきたいと考えている。

<謝辞>

この研究を遂行する上でお世話になりました理化学研究所・岡本 仁チームリーダー、 平林義雄チームリーダー、本学・別所康全教授に感謝いたします。

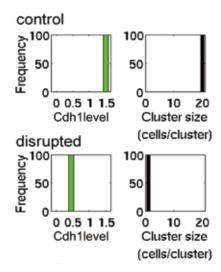


図3. 数理シミュレーションによるクラスター形成の再現

クラスターが20個の細胞で構成されていると仮定した場合、正常条件では、クラスターサイズはそのまま維持される(上)が、ノックダウン条件ではCdh1が低下し、クラスターサイズは細胞1個のレベルまで小さくなり(下)、実験結果と矛盾した。

粘菌シネマと自然科学の統合

が学生時代に細胞性粘菌の虜になった理由は、幾つもあったと思いますが、中でも映画作家 樋口源一郎作(シネドキュメント)の『細胞性粘菌の生活史 -単細胞から多細胞へ-』(1982年) 『細胞性粘菌の行動と分化-解明された土壌の生態-』(1992年)をみたときのインパクトは非常に大きなものでした。微速度で撮影されたアメーバの活き活きとした様子、バクテリアを餌として増殖し、飢餓となると集合するその有様は、今もってして色褪せないリアルさです。多細胞体のてかり感、質感も生々しく、視聴者は次第に細胞の大きさになって周りの粘菌の様子を眺めている錯覚にとらわれます。最近でも、記録映画好きな方や、サイエンスとアートの境目で活躍される方々にも人気を博しているようですが、あまり簡単に見られないのが残念です。樋口源一郎氏をもってして描けた至極の映像美に近づくほどのリアリティーがあれば、何かを理解(appreciate)したときにヒトの脳で生じる何らかの変化は、その手段が科学なのか芸術であるのかは、結果として区別できないのかもしれないと感じることがあります。

さて、昨今の科学研究の流れをみますと、いわゆるリベラルアーツ、自然科学の統合性の時代の再来を私達科学者が自覚し始めた、そんな段階ではないでしょうか。そんなことはないとおっしゃる方も大勢いるとは思いますが、この新学術領域「動く細胞と場のクロストークによる秩序の形成」は、粘菌、免疫細胞、神経細胞など、多様な対象にも関わらず、それらにみられる細胞・組織・器官の動態、場との相互作用が織りなす秩序形成の共通性をさぐるという斬新な切り口で、これは細分化してしまった生物学の統合性の回復を象徴するような出来事です。現に、失われかけた自然科学知の統合性、その一端をこの間の班会議で皆様の研究ポスター、発表を通じて覗かせていただき、大変ワクワクいたしました。私どもは、公募班として参加させていただておりますが、もちろん樋口源一郎氏の映像美は無理だとしても、最先端計測、定量的解析、数理モデルの言葉を用いた理解から、それに肉薄するほどの新しいリアリティーを得たいと願っています。領域関係者の皆様にはどうぞご支援、ご指導のほど、よろしくお願い申し上げる次第です。

澤井 哲 (2011年12月 東大駒場にて)

動く神経細胞が、大脳新皮質という「場」を 認識できるように進化したことによって、 哺乳類は高度な脳機能を獲得できたのか?

仲嶋 一範 (慶應義塾大学医学部)

哺乳類への進化に伴って、大脳を移動する抑制性神経細胞が「大脳新皮質」という「場」を認識してその中に進入できるように変化したことを見いだしました。この移動能の変化によって、神経ネットワークの興奮と抑制のバランスがとれた正常な「大脳新皮質」が哺乳類特有の構造として成立し、高度な脳機能を獲得した可能性が考えられました。

1. 研究背景

私たちの脳にはたくさんの神経細胞があり、それらはお互いにつながり合って、ネットワークを作っています。神経細胞には大きく分けて2種類あります。ひとつは、つながっている相手の神経細胞の働きを強めて活動を高める細胞(= "興奮性"神経細胞)で、もうひとつは逆に相手の働きを弱めて活動を抑える細胞(= "抑制性"神経細胞)です。脳の神経ネットワークがシステムとして正しく働くためには、これら興奮性神経細胞と抑制性神経細胞がバランスよく働くことが大切です。

脳の中には「大脳新皮質」とよばれる部分があります。この「大脳新皮質」は、脳のさまざまな役割の中でも最も高度な機能を持ち、何かを覚えたり、考えたり、人と話をするときなどに働く大切な部分です。この「大脳新皮質」で興奮性神経細胞と抑制性神経細胞のバランスが崩れると、統合失調症やてんかんなど様々な脳の病気になる可能性が近年の研究で指摘されています。従って、この「大脳新皮質」という部分は、私たちが普段の生活を送る上でなくてはならない、大切な役目を果たしています。

ところで、この「大脳新皮質」という部分は、私たちヒトを含む哺乳類にしかありません。鳥やカメ、魚などにはありません。すなわち、私たち哺乳類の祖先が、かつてその進化の途中でこの「大脳新皮質」という部分を獲得したと考えられています。しかし、私たちの祖先がどのようにしてこの「大脳新皮質」を獲得したのか、その仕組みはまだ良くわかっていません。私たちの祖先は、今の私たちが"ヒトらしく"生活するために必要な「大脳新

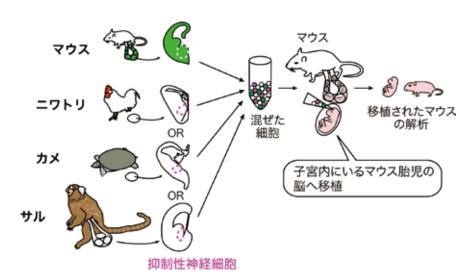


図1.子宮内のマウス胎児の脳へのいろいろな種類の動物の抑制性神経細胞を移植して、移植した細胞がマウス胎児の脳の中でどのように動くかを調べた。

皮質」をどのようにして獲得したのでしょうか。この疑問に答えることは、私たちヒトがどのようにして生まれたのか、そしてヒトと他の動物たちとはどのような違いがあるのかを教えてくれると、私たちは考えました。

この疑問に答えるために、私たちは、脳が 動物の胎児の中で発生して大きくなってくる 時期に注目しました。胎児の脳のなかでは たくさんの神経細胞が生まれています。しか し、神経細胞が生まれる場所と、それらの細 胞が大人の脳で働く場所は大きく違ってい ます。そのため、生まれたばかりのひとつひと つの神経細胞は、脳の中で自身が働くべき 場所に向かって元気よく動いていきます。例 えば、大人のマウスの「大脳新皮質」にある 抑制性神経細胞は、胎児の「大脳新皮質」 の外で生まれ、生まれた場所から「大脳新 皮質」に向かって長い距離を動いていきます。 そして「大脳新皮質」にたどり着くと、突起を 伸ばしてまわりにいる他の神経細胞とつな がり、そこで働くようになります。

実はヒトの統合失調症などの精神疾患では、「大脳新皮質」の抑制性神経細胞の働きが鈍っている可能性が近年注目されています。このことは、抑制性神経細胞が、ヒト特有の高度な脳機能に重要な役割を担ってい

る可能性を示唆しています。そこで私たちは、哺乳類以外の、は虫類や鳥類の抑制性神経細胞は、たとえ哺乳類の胎児の脳の中にいても、哺乳類にしかない「大脳新皮質」にたどり着くことはできないのではないか、という仮説を立てました。もしこれが正しければ、抑制性神経細胞は私たち哺乳類の祖先ではじめて「大脳新皮質」へ動いてたどりつく能力を獲得したことになる、ひいては、私たちの祖先がどのようにして興奮性神経細胞と抑制性神経細胞がバランスよく働く「大脳新皮質」を獲得したのかについて重要なヒントを与えてくれるのではないかと考えました。

2. 研究内容

その仮説が本当なのかを確かめるために、私たちは次のような実験を行いました。ニワトリ(鳥類)、カメ(は虫類)、またはサル(哺乳類の中の霊長類)の胎児の脳の中から抑制性神経細胞を作る細胞を取り出し、マウス(哺乳類)の細胞と一緒に子宮の中にいるマウスの胎児の脳に移植しました(図1)。そして数日後、どの種類の細胞が「大脳新皮質」にたどりついているのかを調べました。すると、マウス細胞やサル細胞は「大脳新皮質」

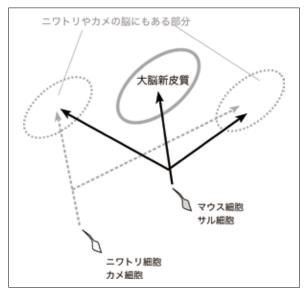


図2. ニワトリやカメの抑制性神経細胞は、マウス胎児の脳の中で、ニワトリやカメの脳にもある部分にはたどりつけたが、大脳新皮質については近くを素通りしてしまい、たどりつけなかった。

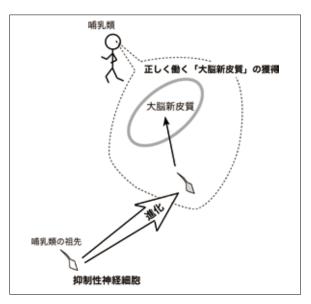


図3. 哺乳類の祖先で抑制性神経細胞が進化し、「大脳新皮質」にたどりつけるようになった。それによって、神経ネットワークの中の興奮性神経細胞と抑制性神経細胞のバランスがとれ、正常に働く「大脳新皮質」が成立した。

の中にたどりついていましたが、ニワトリ細 胞やカメ細胞は、「大脳新皮質」のすぐそば までたどりついてもそのまま素通りしてし まい、「大脳新皮質」の中に入れないことが わかりました(図2)。ニワトリ細胞やカメ細 胞は、「大脳新皮質」に入れなかったからと いって決してマウスの脳の中で元気がなく なっていたわけではなく、「大脳新皮質」以 外の、ニワトリやカメにも存在する脳の部分 には入り込んでいました。また、ニワトリ細胞 やカメ細胞をマウスの「大脳新皮質」に直接 移植すると、元気よく突起をのばしてまわり の神経細胞とつながっている様子で、少なく とも数ヶ月間は生き残っていました。従って、 ニワトリ細胞やカメ細胞は「大脳新皮質」に 自分自身では入り込めないのですが、それ 以外はほとんどマウス細胞と同じように見え ました。このことは、「大脳新皮質」という「場 (ば)」は、ニワトリやカメの抑制性神経細胞 を分化成熟させるために必要な機能を充分 持っていることを示しています。つまり、ニワ トリやカメの抑制性神経細胞は、移動中に はその「場」をなぜか認識できず、そのために その中に入り込めないと考えられました。

私たち哺乳類の祖先では、抑制性神経細胞が「大脳新皮質」にたどりつくことができるように進化し、それに伴って興奮性神経細胞と抑制性神経細胞がバランスよく働く「大脳新皮質」が獲得されたと考えられます(図3)。

3. 今後の展開

今回の研究成果から新たな大変興味深い疑問も生まれてきました。それは、抑制性神経細胞はどのような仕組みで「大脳新皮質」にたどり着くことができるようになったのか、という疑問です。今後、この疑問に答えることができれば、私たちの祖先が「大脳新皮質」を獲得した仕組みについてさらに深く理解でき、私たちヒトが高度な知能を獲得した仕組みの解明にもつながるものと期待されます。

4. 発表論文名

Changes in cortical interneuron migration contribute to the evolution of the neocortex. Daisuke H. Tanaka*, Ryo Oiwa, Erika Sasaki, and Kazunori Nakajima**. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 108 (19), 8015-8020 (2011). *連携研究者、**研究代表者

本論文の成果は、以下のメディアで紹介されました。

日刊工業新聞 2011年4月26日 朝刊19面 「神経細胞の移動能力・哺乳類の進化に関与」

マイコミジャーナル(毎日コミュニケーションズ) 2011年4月29日

「慶応大、大脳新皮質を哺乳類が進化の過程で獲得した仕組みの一端を解明」 http://journal.mycom.co.jp/news/2011/04/29/007/index.html?route=blog

週刊科学新聞 2011年5月13日 3面(科学技術総合欄)

「大脳新皮質の進化の仕組み解明 - 抑制性神経細胞の移動能変化が鍵を握る」

Newton 2011年8月号(6月25日発売)(北京版、台湾版、韓国版にも掲載予定) 「脳の進化は細胞の動きがカギ? - 哺乳類がもつ、独自の知能につながった変化を発見」

又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.

次世代臓器置換再生医療の基盤技術開発: 再生成熟器官移植としての 「再生歯ユニットによる歯・歯周組織の包括的な再生」

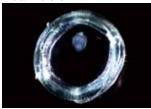
辻 孝(東京理科大学総合研究機構)

再生医学は生物学的な発生・再生の原 理に基づく新しい学問体系として確立され つつあり、これを応用して再生医療技術へ 発展することが期待されています。次世代の 再生医療として、傷害や疾患によって機能 不全に陥った臓器を再生した臓器と置き換 える臓器置換再生医療が期待されています。 器官再生の戦略のひとつは、胎児期に誘導 される器官原基の再生です。ほとんどの器 官は、胎児期に局所的におこる上皮細胞と 間葉細胞の相互作用によって誘導される器 官原基から発生します。外胚葉性器官のひ とつである歯の発生と形態形成は領域的な 細胞の増殖と運動、分化の時空間的な制御 によって進行していると考えられており、三 次元的な細胞の動的解析のみならず時空 間的な位置情報とそれに基づく器官形成、 器官再生の解析のためのよいモデルになる と考えられています。

これまでに本研究グループは、器官原基を三次元的な細胞操作技術により再生する「器官原基法」を開発し(Nature Methods 4, 227-30, 2007)、再生歯胚を成体の歯の喪失部位に移植することにより、再生歯が萌出して咬合し、歯根膜機能、神経機能などの生理的機能の回復が可能であることを明らかとしました(Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 106, 2009)。このことから、再生器官原基の移植による機能的な器官再生の概念が実証され、次世代の臓器置換再生医療技術のひとつとなる可能性が示されました。

一方、臓器置換再生医療をより実現可能 なものとするには、器官原基から成熟器官

a. 歯胚の位置付け



b. 再生歯ユニット



c. 腎皮膜下移植30日

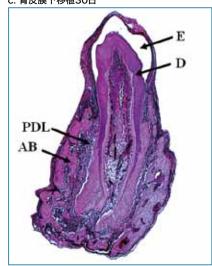


図1:再生歯胚から発生した再生歯ユニット (a)デバイス内における歯胚の位置付け

- (b)再生歯胚から作製した再生歯ユニットの実体像
- (c)再生歯ユニットの組織像 E:エナメル質、D:象牙質、AB:歯槽骨、PDL:歯根膜

にまで再生した完成器官を移植して、即時 に機能させることが期待されます。そこで再 生歯胚から完成された再生歯移植による歯 の再生を目指して研究を行いました。

1. 再生歯ユニットの作製

歯は、歯そのものを構成する硬組織と付随する細胞に加えて、歯を支持する歯根膜や歯槽骨を含めて一つの機能ユニットとしてみなすことができ、これらの組織のすべては歯胚から発生、分化します。現在のところ生体外で三次元的な器官を培養する技術はないことから、マウスの成体内で再生歯胚を制御デバイス内に配置して大きさを制御しながら異所的に発生させ(図1a)、移植

30日目には完成した再生歯のみならず、歯 根周囲に歯根膜・歯槽骨を伴った、天然歯 と同等の組織構造を有する再生歯ユニット を作製する技術を開発しました(図1b, c)。

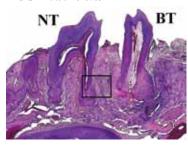
2. 再生歯ユニットの生着と歯の生理機能の回復

再生歯ユニットを成体マウスの歯の喪失部位へ移植したところ、再生歯ユニットの歯槽骨と移植された動物の顎骨が骨性結合をして、約80%の頻度で生着し、咬合しました(図2a)。生着した再生歯と天然歯の間の歯槽骨は、両者の歯根膜を介して一塊の骨組織として観察されることから、再生歯には骨リモデリングが可能な機能的な歯根膜が維

a. 頬側からの口腔内写真



b. 移植40日目の組織像



拡大修

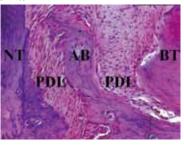


図2: 顎骨に生着した再生歯ユニット (a) 顎骨に生着した再生歯の口腔内写真 (b) 移植40日の組織像 NT: 天然歯、BT: 再生歯、AB: 歯槽骨、PDL: 歯根膜

持されていることが示されました(図2b)。さ らに、顎骨に生着した再生歯ユニットの歯髄 や歯根膜には、交感神経や知覚神経といっ た複数種類の神経線維が侵入しており、外 部侵害刺激を中枢に伝達可能な神経機能 が回復していることから、歯の生理機能を再 生することが可能であることが示されました。

3. 再生歯ユニット移植による歯槽骨再生

歯の喪失部位は歯槽骨が吸収され、イン プラント移植や歯牙移植などの移植治療が 困難となります。再生歯ユニットは歯槽骨を 有していることから、再生歯ユニットを移植 することにより、歯槽骨の回復を図れると考 えられます。そこで、広範性骨欠損モデルに 再生歯ユニットを移植したところ、天然歯の 歯槽骨レベルには至らないものの、移植45 日目には歯槽骨の垂直的回復を伴う生着 が認められたことから歯槽骨の回復効果も 可能であることが示されました(図3)。

以上の研究成果から、再生歯胚から再生

対照群

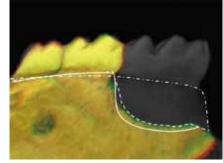
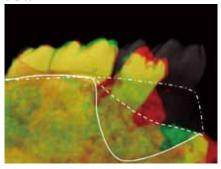


図3:再生歯ユニット移植による歯槽骨回復効果 - 骨欠損作成直後、------ ユニット移植45日 ---- 天然歯槽骨、-

移植群



歯ユニットを作製し、歯の喪失部位に移植 して機能的な歯と歯周組織を包括的な再 生する、新たな歯科再生治療のコンセプト が示されたと考えられます。

今後は、器官の形態形成を制御するパラ メーターを個々の細胞の三次元的なイメー ジングと時間軸における動態解析から明確 化し、細胞動態が時空間的に統合制御され る仕組みとそのパラメーターを制御する分 子の実体を明らかにしたいと考えています。

これらの研究により器官形態形成の原理の 解明を目指すと共に、再生器官の形態制御 への応用につなげていきたいと考えています。

Functional tooth regeneration using a bioengineered tooth unit as a mature organ replacement regenerative therapy. Oshima, M. et al. PLoS ONE 6, e21531, 2011.

神経細胞の三次元増殖培養を可能にする バイオマテリアルの開発

味岡 逸樹(東京医科歯科大学・脳統合機能研究センター)

分化した神経細胞は増殖しないと長い間 信じられてきたが、増殖能の有無を結論づけ る研究は、過去に例がなかった。しかし、我々 は、癌抑制遺伝子Rbとそのファミリー遺伝 子(p107, p130)の一部を欠損したp107single(Rb-/-; p107+/-; p130-/-)網膜水平 細胞(抑制性神経細胞の1つ)が、脱分化せ ずに増殖を繰り返し、転移性の網膜芽細胞 腫として振る舞うことを明らかにした(Ajioka et al., *Cell* 131, 378-390, 2007)。すなわ ち、少なくとも一部の神経細胞は特定の条 件下で増殖しうることが判明した。これまで、 分化した神経細胞を生体外で増殖培養させ る技術は報告されていなかったが、本研究 成果により、分化した神経細胞の増殖培養 技術確立への可能性が開けた。

生体内では、神経細胞同士は三次元的 にネットワークを形成して、その機能を発揮 する。したがって、神経細胞の増殖培養には、 一般的な二次元増殖培養法ではなく、三

次元増殖培養法が望まれる。最近、我々は、 p107-single水平細胞をモデルとして、分化 した神経細胞を三次元増殖培養させるた めの多孔性スポンジ型バイオマテリアルの 開発に成功し、論文発表した(Ajioka et al. Biomaterials 32, 5765-5772, 2011).

多孔性スポンジの材料として、発生期の 神経細胞培養の細胞外基質として利用さ れているマトリゲルを選択した。多孔性スポ ンジは、96ウェルプレートの中に入れたマ トリゲルを凍結乾燥後、水溶性カルボジイ ミドで架橋して作製した。スポンジ内三次 元培養に用いた網膜細胞は、出生3日目の p107-singleマウスより単離し、14日間培 養して分化した水平細胞の増殖の有無を 検討した。具体的には、免疫組織染色と透 過型電子顕微鏡観察による形態学的解析 と、Q-PCR法による遺伝子発現レベルでの 解析により評価した。

マトリゲルを材料にして作製した多孔性

スポンジは、スポンジ内に直径25µm以上 のポアが多数存在し、神経細胞が生着する のに十分なスペースがあった。また、スポン ジ内のポアは丸く、神経突起がポアに沿っ て伸展できる構造となっていた。この多孔性 スポンジ内で培養したp107-single網膜細 胞は、6種類ある網膜神経細胞のうち、水平 細胞のみが増殖した。さらに、プレシナプス マーカーやシナプス小胞の発達が認められ たことから、分化した水平細胞が増殖して いることが明らかとなった。以上の結果から、 マトリゲルスポンジは、p107-single水平細 胞の三次元増殖培養の培養基質として適し ていることが明らかとなった。近年、抑制性 神経細胞の異常による脳疾患が多数報告 されており、抑制性神経細胞である水平細 胞の三次元増殖培養技術が、抑制性神経 細胞の機能制御で治癒が期待される脳疾 患を標的とした、ドラッグスクリーニングへ と展開されることが期待される。

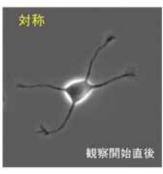
「形づくりのしくみ」を神経細胞で解析する

稲垣 直之(奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科)

「生命の形づくりの仕組みは遺伝質の中にかくされている、しかしそれはまだ明らかにされていない」。1930年代初頭、量子力学の生みの親、ニールス・ボーアとヴェルナー・ハイゼンベルグは、ヨットクルージングの途中で鯨とヨットの形を例にとってこのような対話をしています。物理学者の目から観ても驚くべきことに、鯨の形は単純なものから複雑なものへと「自発的」に成長します。また鯨の形には「再生力」があり、ヨットと衝突して傷ができても治る点でヨットのそれとは大きく異なります。この様な混沌の中からの秩序の形成と再生は、まさに生命を特徴づける本質であり、数多くの科学者の心を惹きつけてきました。

私たちは、鯨の形よりもはるかにシンプル な神経細胞の対称性の破れを解析すること により、形づくりの本質に迫れるのではない かと考えています。神経細胞は、初めのうち は複数の同じ長さの突起を伸ばし対称な形 をしていますが、成長の過程で、1本の突起 が急激に伸びて対称性が破れます(図1)。 その後この突起は軸索へと分化し他の突起 は樹状突起になります。また軸索ができた 直後に軸索を切断しても、再び残された突 起のどれか1本から軸索が再生して対称性 が破れます。この様な「自発的対称性の破 れ」は、単純な生命の形が次々に複雑なも のへと成長してゆく基本ステップと考えられ、 動物の前後・左右・背腹の形成、植物におけ る枝分かれの形成等、形づくりの様々な場 面に現れます。また、機能的にも神経細胞の 非対称性は情報伝達の方向を決めますの で、対称性の破れが起こらなければ我々の 脳は活動できません。

解析の手法として、まず、プロテオミクスで同定した神経細胞の対称性を破る鍵となるタンパク質Shootin1 に着目しました。神経極性形成に関わるタンパク質は複数知られていますが、Shootin1はライブイメージングで解析されている分子の中で将来軸索となる突起に最も早く濃縮します。また、遺伝子を発現させたり抑制したりといった通常の分子生物学的な手法に加えて、定量実験



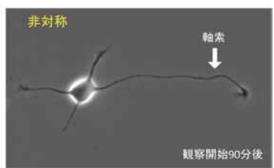


図1. 培養神経細胞が自発的に対称性を破り、非対称性を獲得する様子

データに基づく数理モデルを導入しました。 定量データに基づく数理モデルは、よく知られているホジキンとハクスレーの活動電位の研究で示された様に、システムを構成する要素の厳密な評価が可能です。

Shootin 1は、これまでの研究から、(a) 神経細胞の対称性が破れる時期に発現量 が急激に上昇する、(b)神経突起先端に濃 縮すると突起を伸長させる、(c)長い突起に より強く濃縮する、ことが解りました。そこで、 (a-c)の要素を実験的に定量して奈良先 端大学の作村諭一先生とそれぞれ定量数 式化しました。そして、3つの要素(a-c)を統 合したモデルニューロンを構築したのです が、このモデルニューロンは自発的な対称 性の破れを引き起こしました。また、モデル の検証のために、15個の項目に渡ってモデ ルニューロンと実際の神経細胞の挙動を比 較したのですが、すべての場合において両者 の挙動が一致し、3つの要素(a-c)が神経 細胞の対称性を破るのに十分なシステムを

構成することが示唆されました2-3。

このモデルから考えられる対称性の破 れの仕組みを図2に示します。Shootin1 は神経突起先端に濃縮すると、この突起 を伸長させます(図2A 下向き矢印)。一 方、Shootin1は細胞体から突起先端に向 かって順行輸送され逆行性に拡散するため に、長い突起ほどShootin1が濃縮すること もわかりました(図2A 上向き矢印)。そこ で、Shootin1の濃縮のゆらぎや外界からの 刺激により、ある突起が残りの突起よりも少 しだけ長くなると、長い突起ほどShootin1 が濃縮するので、これが引き金となってさら にその突起にShootin 1 が集まり突起の伸 長がさらに加速します(ポジティヴフィード バックによる局所シグナルの活性化、図2B 赤矢印)。一方、細胞内のShootin1の量は 少ないので、1本の突起にShootin1が多く 集まると他の突起に送る分が枯渇し、結果 として他の突起の伸長が抑制され(側方抑 制、図2B 青矢印)、対称性が破れます(図

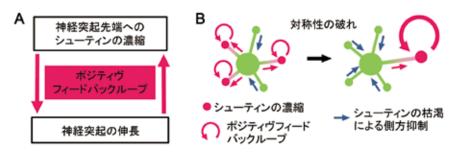


図2. シューティンによる神経細胞の対称性の破れの仕組み

2B 右)。このような局所シグナルの活性化 と側方抑制よる形態形成は、これまでにア ラン・チューリングやハンス・マインハルトに よって提唱されていましたが、それが分子レ ベルの仕組みとしてモデル化されました。

しかし、構造的には、今回のモデルはいわゆるチューリングタイプではありません。 チューリングやマインハルトのモデルは、局所の活性化と側方抑制のメカニズムとして、 異なる拡散速度を持つ活性物質と抑制物質を想定しています。しかし、今回のモデルでは、前述のように活性物質の能動輸送と逆行性拡散がコアの役目を果たし抑制物質は必須ではありません³⁴。そこで、論文をマインハルトに送って批判を仰いだのですが、"Your results are very convincing for me and provide a really interesting solution for an interesting problem"とモデルを承認するコメントを受け取りました。

今回のモデルはコアとなる分子の1つ Shootin1に焦点を絞って構築したもので、今後、他の分子の挙動も考慮したモデルに拡張する必要があると思われます。また、もちろん、活性物質の能動輸送と逆行性拡散ですべての生物の対称性の破れが説明できるという考えには無理があります。生物の対称性が破れる分子メカニズムは系によって様々なことが予想されますし、今回のモデルに関してもさらなる検証が必要です。現在、私たちの研究室では、より発展的なモデルへの構築も含めて以下のような解析を進めています。

i) External cue:今回のモデルは細胞外シグナルを受けない自発的な対称性の破れを扱っていますが、脳内では軸索ができる方向は細胞外シグナルのバイアスを

- 受けて調節されると考えられます。そこで、現在、軸索を伸ばす細胞外シグナル Netrin1を取り入れたモデル構築を進めています。また、Shootin1ノックアウトマウスの解析を通じて、Shootin1の脳の形成に関わる役割を解析しています。
- ii) Stochasticity:生物の形づくりは古典 力学的な決定論ではとらえきれない「柔 軟性」があります。そこには、形づくり のシステムが内在するRobustnessと Stochasticityの調和が重要な役割を はたしていると考えられ、この点をライブ イメージングで観察されるShootin1の Stochasticな揺らぎを視点として解析し ています。
- iii) Size sensing: Shootin1は細胞体か ら突起先端に向かって順行輸送され 逆行性に拡散するために、長い突起ほ どShootin1が濃縮します。すなわち細 胞の長さや大きさの情報が分子情報と して検出されるsize sensingが起こり ます^{2,4}。Size sensingは細胞の形態形 成を理解する上で重要な考え方です が、最近のScience誌でMysteries of the Cellsとして取り挙げられているよう に、そのメカニズムはよくわかっていませ ん(Science, 25s November 2011, 1047-1048)。現在、能動輸送と逆行性 拡散によるsize sensingが他の神経極 性関連分子で起こるのかを計測し、この メカニズムが他の分子にも拡張できるの かを解析中です。
- iv) Mechanobiology: Shootin1は突起先端で重合・脱重合を繰り返すアクチン線維と細胞接着タンパクを繋げて軸索伸長のための牽引力を生み出すクラッチ分子として働くことが解りました5。そこで

- Shootin1が生み出す牽引力の定量解析とクラッチモジュール構成分子のさらなる同定を行い、神経突起形成とその調節の仕組みを力の発生という観点から解析しています。
- 1) Toriyama, M., Shimada, T., Kim, K-B., Mitsuba, M., Nomura, E., Katsuta, K., Sakumura, Y., Roepstorff, P., and Inagaki, N. (2006) Shootin1: a protein involved in the organization of an asymmetric signal for neuronal polarization. *J. Cell Biol.* 175, 147-157.
- 2) Toriyama, M., Sakumura, Y., Shimada, T., Ishii, S. and Inagaki, N. (2010) A diffusion-based neurite length sensing mechanism involved in neuronal symmetry-breaking, *Mol. Syst. Biol.* 6, 394.
- 3) Inagaki, N., Toriyama, M. and Sakumura, Y. (2011) Systems biology of symmetry-breaking during neuronal polarity formation, *Dev. Neurobiol.* 71, 584-593.
- 4) 鳥山道則、作村諭一、稲垣直之、神経細胞が突起の長さを検知する仕組みと神経細胞の対称性の破れ、遺伝 65、80-86 (2011).
- 5) Shimada T., Toriyama M., Uemura K., Kamiguchi H., Sugiura T., Watanabe N. Inagaki N. (2008) Shootin1 interacts with actin retrograde flow and L1-CAM to promote axon outgrowth., *J. Cell Biol.* 181, 817-829.

細胞と細胞との力学的な繋がりと細胞間接着装置

米村 重信(理研 発生・再生科学総合研究センター 電子顕微鏡解析室)

ニュースレターということで、他では書く機会がなかなかないような話題を交えて記してみたい。

私の領域内での研究は上皮細胞集団において細胞死がどのように感知されるか、また隣接する細胞からの力を細胞がどのように感知し、反応するのかというようなことで

ある。上皮細胞集団間のコミュニケーション には細胞が分泌する液性のものや細胞表 面に提示されるタンパク間の相互作用もの、 ギャップジャンクションによる直接の低分子

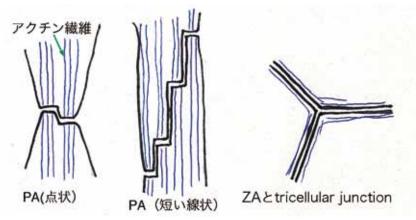


図1 AJとアクチン繊維(青)との関係 PA (punctum adherens), ZA (zonula adherens)

の流通などもある。近年、細胞が環境に対して力をかけることで環境の力学的状態(固さなど)を感知してその動きや分化を変えることが知られてきている。細胞間に働く力も細胞集団の形態形成に重要であることは認められていたが、力を受ける場所であるアドヘレンスジャンクション(AJ)での力の感知機構や、感知した後に何が起こるのかという点については、ごく最近まで研究対象になっていなかった10。ここでは、そのあたりの研究の流れを私個人の研究と絡めて、従ってやや偏ってしまうが、話してみたい。

AJの歴史

電顕レベルの組織学では、上皮のapical 近くに形成されるタイトジャンクションに 平行し、よりbasal側に見られる、細胞膜 間の距離が20nmほどで裏打ち構造を伴 い、アクチン繊維が付着している接着装置 をzonula adherens (ZA)と呼んできた。細 胞の周りを連続的に取り巻かず、点状に 形成され、ZAと共通の構造を持つものは punctum adherens (PA)と記載されてい た。Adherens juntion (AJ)という名を提 唱したのはBenjamin Geigerで、彼はビン キュリンの発見者である。ビンキュリンは focal adhesionとともにZA. PAにも局在す る珍しい特徴を持つアクチン結合タンパク で、Geigerはビンキュリンの濃縮、アクチン 繊維の付着などの共通点を重視し、細胞構 造をより統一的に捉え直そうとして、focal adhesionはcell-to-substrate AJと呼び、 ZAやPAはcell-to-cell AJと呼ぶことを提唱 した²⁾。Focal adhesionと呼ばれる細胞と 細胞外基質を繋ぐインテグリンを基盤とし た接着装置はもともと、focal contactある いは、adhesion plagueと呼ばれていたが、 Geigerの提案は結局受け入れられず、focal

adhesionという現在の名前に収まってい る。一方でAJという名前自体は広く流布し ているが、それはカドヘリンを基盤とした細 胞間接着装置と考えている人が多い。Cellto-substratate AJが絶滅した以上、AJと ZAなどとの区別はどうなるのかということ になる。私は、Geigerの提唱に共感していた 月田研究室に所属していたので、ZAはbeltlike AJ、PAはspot-like AJとかpunctate AJと再定義をしてみたことがあるし、他の 研究者もそれぞれ異なる言葉を使う状態 なので、最近では形態的に定義されていた ZA, PAでよいではないかと考えるに至って いる3)。この間に、接着分子カドヘリンの重 要性がどんどん明らかになるにつれ、電顕の 形態学をベースにし、アクチン繊維の付着が 特徴であったAJについて、研究者によって 定義が異なるようになってきた。形態を無視 してカドヘリンの存在する場所がすなわち AJであると考える人が出てきて、そのような reviewerにあたると、カドヘリンは上皮細胞 が接している細胞の側面にほぼ均一に分布 しているが、AJはapical近くのごく狭い領域 に形成されている、などと普通に観察される 事実を述べても、全く理解されず、書いてい る内容が混乱しているとされることもあるほ どになった。実際に細胞や組織を観察する ことよりも流布している概念の方を信じてし まう人が結構な力を持つようになるのはな かなか困ったことである。

AJとアクチン繊維の配向

先に述べたようにAJは形態的に点状であるPA(短い線が断続しているような場合も含む)と線状であるZAに分かれるが、アクチン繊維との結合の様子も異なる。PAでは基本的にAJの細胞膜に対してアクチン繊維の方向が垂直である。点状のPAであれば理解

しやすいが、短い線状に見えるPAの場合は ちょっと説明を要する。実際には小さなPA が階段状に近接しているのである。光学顕 微鏡の分解能ではそれが連続して短い線 状に見えるのだろう。あくまでアクチン繊維 は小さなPAの細胞膜に垂直であるが、その PA間の接着装置でない細胞膜に対しては 水平となる⁴⁾。(図1)隣接する2細胞間にで きるPAであれば、その両側に付着するアク チン繊維は一直線上に並んでおり、2細胞 がPAを介して綱引きをしていることがよくわ かる。一方で、ZAの場合、アクチン繊維全体 の配向は細胞膜に平行である。もっともア クチン繊維の束はAJの裏打ちよりもやや細 胞質側に存在しているので、アクチン繊維が AJの裏打ちに侵入してAJに付着するときの 結合の仕方の詳細は形態学的にもわかっ ていない。このアクチン繊維の束の収縮は 細胞膜に平行な力を発生することになるが、 ZAもそれに付着するアクチン繊維の束も細 胞を一周取り巻いているので、それぞれの ZAがその長さを縮めるように収縮すること は、隣接する細胞をZAを介して引っ張るこ とになる。極性化した細胞が上から見て正 六角形であると仮定すると、細胞の角は三 つの細胞の接点となる。この様な場所の細 胞間接着装置は通常の2細胞間のものとは 全く同じにはなり得ないはずで、tricellular junctionと特別に呼ばれる。細胞膜に平行 なZAを縮めるような収縮は、この場所では 3細胞による引っ張り合いとなり、ZAを介し た力の伝達の主要な部分はこのtricellular junctionの場所で行われるのではないかと 考えられる。

PAとZAとの関係

PAは組織中では哺乳類の心筋間のAJと して典型的なものが見られる。各心筋細胞 の収縮を直列に繋がった隣の細胞に伝える ための機能の明快なAJである。その他シナ プスや表皮細胞、あるいはショウジョウバエ 胚にも見られている。もっとも、接着分子で あるカドヘリンが点状に集まっていることは 明らかだがアクチン繊維の配向まではしっ かりと確認されていない場合もある。培養 細胞では繊維芽細胞様とされるものでPA が明瞭に観察される。典型的な場合は直列 に並んだ数個の細胞中を平行な数本のアク チン繊維の束が貫いているように見える。そ のアクチン繊維にところどころ節の様な部 分があり、それがPAであることがビンキュリ ンやZO-1. カドヘリンの染色によってわか

る。このような像を観察してみて、私はAJの 本質は細胞間に力を伝えることだという気 持ちを強くした。接着したために力を伝えら れるというのは当然ではあるが、AJにおける 接着というのは単に接着分子の結合だけで はなく、機能的に細胞が引っ張りあえること を確認できることが、AJの形成に本質に関 わっているように想像した。引っ張れば引っ ぱり返してくることで同種のカドヘリンを持 つ、生きた細胞であることがわかるのではな いかということである。このPAは極性化し た上皮細胞シート中では見られない。タイト ジャンクションを持たない表皮由来の一部 の上皮細胞では常にPAが見られることがあ るが、タイトジャンクションを持つものでは ZAがあるということになっている。もっとも これにも例外があり、極性化した上皮細胞 として一つの典型であるイヌの腎臓由来の MDCK細胞は立派なタイトジャンクション を持つものの、通常ZAとわかる構造がない。 電顕でもみつけられないし、ビンキュリンの 濃縮もほとんど認められない。わずかにミオ シンII-Bの弱い濃縮がある程度である。カド ヘリンは隣接した細胞間の接触面にほぼ一 様に分布しているが、はっきりしたZAはない のである。PAも通常認められないが、唯一 ビンキュリンの濃縮もあり、アクチン繊維の 付着、裏打ち構造の発達などの電顕的な所 見も認められるPAが観察されるときがある。 それはMDCKシート内で細胞を殺傷し、損 傷修復を起こさせたときである。極性化した 上皮の損傷修復では、死んだ細胞に面した 側にアクトミオシンの集積が起こる。死細胞

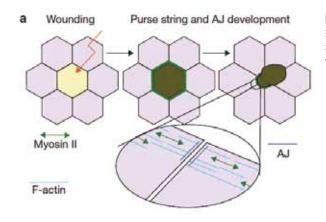


図2 極性化した上皮細胞の 損傷修復時に生ずるアクトミ オシンのリングとそれを連結 するAJ (文献7より転載)

に面した複数の細胞にアクトミオシンが集積し、死細胞を取り巻くリング構造ができる。そのリングの収縮が死細胞の除去と死細胞の占めていた損傷領域を生細胞で塞ぐこと助ける。リングは隣接する細胞と細胞間接着装置を介して繋がって力を伝えているが、アクチン繊維は細胞膜に垂直であり、その場所では実際にPAが発達している(図2)。

これまで述べた範囲では、PAもZAもAJではあるものの、その関係はよくわからない。 私はいくつかの極性化した培養上皮細胞ではPAもZAも見られることを見いだした(図3)。それらの上皮細胞では細胞が接触するとまずPAが形成される。すなわちその段階では繊維芽細胞様のAJを作っていることになる。しかし、その段階でも繊維芽細胞と異なるのは、細胞の中央部に環状のアクチン繊維の束を持つことである。PAに接続するアクチン繊維の束から放射状に伸びているように見 える。接触から時間が経つうちにPAは連続して短い直線の集まりになっていき、やがて長く繋がっていく。この時、細胞の中央部にあった環状のアクチン繊維の束はどんどん広がり、細胞膜へ近づく。それに応じて放射状のアクチン繊維の束がほとんどなくなり、環状のアクチン繊維の束が細胞膜に近接した場所ではPAが連続して長くなりZAとなる。このように極性化した上皮では由来の異なるアクチン繊維の構造がバトンタッチをしてPAからZAと転換するということが明らかになった⁴。この環状のアクチン繊維の束の存在は極性化した上皮構造を作るかどうかに深く関わっているのかもしれない。

力に依存したAJの発達

低分子量Gタンパクの研究が盛んだった 1990年代、AJの形成にもそれらが重要で あるという報告が相次いだ。しかし、いった いどの部分に重要であるのかについて、分子 機構を明瞭に示し、現在も信じられている 考えを示したものはなかったように思う。私 達は、繊維芽細胞を血清飢餓処理をすると アクチン繊維の崩壊に伴いPAも消失する ことを観察した。カドヘリンは表面にあるの で、単にカドヘリンがあるだけではPA形成に 繋がらないこと、それには血清飢餓処理の 際に不活化される低分子量GタンパクRho が重要なのかと考えた。その現象ではたし かにRhoは重要であったが、結局ミオシン ||の活性が直接重要であることがわかった。 Rhoが活性化すればミオシンIIのリン酸化を 介してミオシン川が活性化する。この時、ミオ シン||の活性を下げれば極性化した上皮細 胞のZAからもビンキュリンが消失し、活性 を上げればすぐに再び濃縮するということを 見いだした50。すでにMDCKの例で、生理的 に強い力を加えれば(損傷修復におけるアク

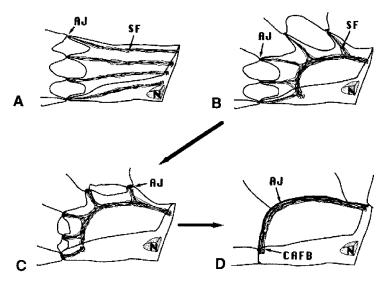


図3 PAからZAへの転換(文献4より転載) A、繊維芽細胞におけるPAとそれに結合するアクチン繊維; B、接着の初期の上皮細胞。PAと環状と放射状のアクチン繊維束が見られる; C、環状のアクチン繊維束が細胞膜に近づく; D、環状のアクチン繊維束が細胞膜に近接しZAができる。

トミオシンのリングの収縮)、PAが形成され ることも述べている。ビンキュリンはアクチン 結合タンパクであるから、ビンキュリンが多 いAJはアクチン繊維を多く付着して、大きな 力に耐えること、大きな力で引っ張り返すこ とができると考えられる。隣接する細胞と協 力して大きな力を伝えなければならないとき (損傷修復やapical constrictionが働くよ うな上皮シートの形態形成時)、AJが発達 するのは十分に意味があることであろう。ま た、力が働かなくなればAJからはビンキュリ ンが減少する。これも有効な力が伝わらなく なった時(隣接する細胞からの牽引力が減 少した時や、隣接する細胞が死んだ時)、隣 接する細胞を不必要に引っ張ることを抑え、 細胞間の張力のバランスをとることに寄与 すると考えられる。ビンキュリンはカドヘリン -カテニン複合体を構成しているαカテニン に結合することによりAJに濃縮することが 知られていた⁶⁾。しかし、ミオシンIIの活性を 下げた時はカドヘリン-カテニン複合体の分 布の変化はないので、ビンキュリンが消失す るのはそこに存在するαカテニンがなくなる からではなく、 α カテニンとビンキュリンとの 結合はミオシンIIに依存する力によって制御 されていることを示唆していた。このように 分子が絞られてくると力に依存したAJの発 達の機構の分子機構を理解できる可能性 が出てくる。メカノセンシングとかメカノトラ ンスダクションという、生体が機械的情報を 感知すること、そしてそれを別の生物学的情 報に変換することを研究する分野では、一 部の機械受容性チャネルの開閉が既に知ら れており、focal adhesionに関係する分子 の一部が張力により伸びることでリン酸化 を受けやすくなるとかAJにも登場している ビンキュリンと結合するようになるという報 告がその後なされるようになったが、細胞間 の接着装置については全く研究がない状態 だった。

AJにおけるメカノトランスダクションの 分子機構

上に述べたようにαカテニンとビンキュリンとのどちらかの分子に張力感受性があり、力を受けたとき、もう一方に結合できるようになるのではと予想した。αカテニンはアクチン結合タンパクでもあり、隣接した細胞からカドヘリンを介して伝わった力をアクチン、繊維に伝えるということで、直接力を受けている可能性がある。もちろんビンキュリンもアクチン結合タンパクなので張力感

受性があるかもしれない。まず、αカテニン の欠損変異体をデザインし、αカテニン分 子内に張力感受性を担う領域があるかどう かを調べることにした 7 。すでに α カテニン とビンキュリンとの結合領域を明らかにす る目的で、αカテニンの発現がないために 細胞間接着装置を正常に作ることのでき ないR2/7細胞が使われていたので⁶⁾、それ を利用した。R2/7に全長906アミノ酸の α カテニンを導入すると、報告されている通り AJが形成され、張力感受性も明瞭に見るこ とができた。ビンキュリンの結合領域(325-360)を含む1-402を導入するとビンキュ リンはカドヘリン-カテニンのある細胞接触 部位に濃縮したが、面白いことに張力を阻 害してもビンキュリンは離れず、張力感受性 がなくなった。この時点でビンキュリンには 張力感受性はないと結論づけることができ た。1-697や1-848という変異体ではビン キュリン結合領域を含んでいるのにも関わ らず、ビンキュリンの濃縮が見られなくなっ た。これはビンキュリン結合に対して阻害が かかっており、その阻害は張力感受性を持 たないということになる。しかし848以降を つけて1-906とすれば張力感受性を持って ビンキュリンに結合するようになるわけであ る。おそらく402-697にビンキュリンとの結 合を阻害する領域があり、その阻害を解除 するためには848-906が必要ということに なる。 α カテニンのC末(697-906)はアクチ ン繊維結合能があり、848-906はそのため に必須であることが既にわかっているので、 やはりアクチン繊維によって引っ張られるこ とと張力感受性が密接に関係すると考えた

くなる。リコンビナントタンパクを使って(α カテニンはGST融合タンパクとして、ビン キュリンの頭部はHisタグタンパクとして)試 験管内の結合実験を行うと、273-360から 273-510程度まではビンキュリンと1:1で 結合するが、273-697となると強く結合が 阻害され、細胞内の結果が確認された。さら に試験管内のリコンビナントタンパク2種の みの結合実験なので、細胞内にある別のい かなるタンパクもこの結合、阻害には必要な いこと、リン酸化やセカンドメッセンジャーな ども不要であり、このビンキュリン結合とそ の阻害の機構はαカテニン分子内にあると 言い切ることができた。カドヘリン-カテニン 複合体中のαカテニンはフリーのαカテニン と比較するとアクチン結合能が阻害されて いることがわかっているが、ここでいうビン キュリン結合の阻害の解除において、αカテ ニンへのアクチン繊維の直接の結合が見ら れるのかどうかは今後の研究の進展を待つ ことになる。

この段階で、 α カテニンは張力によって分子の形を変え、その結果ビンキュリン結合領域がビンキュリンに結合できるようになると考えられた。理解しやすいように α カテニンは力がかかっていないと折れたたまれてビンキュリン結合領域がマスクされ、力がかかって伸ばされるとマスクがはずれてビンキュリン結合領域が露出しビンキュリンが結合するというモデルを描いてみた(図4)。もちろん、見ているわけではないので、物理的に結合領域を覆い隠すということが起こっているかどうかは不明である。この段階では直接 α カテニンの力による分子変形を

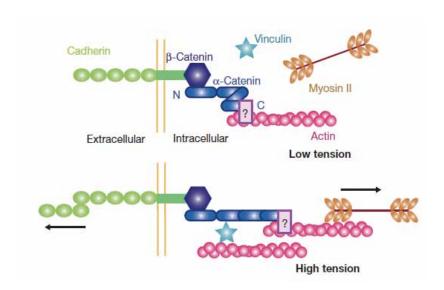


図4 α カテニンに張力がかかることにより構造変化を起こし、ビンキュリンに結合するというモデル(文献7より転載)

証明することができなかったので、間接的に それを支持するデータを集めてみた。 α 18 というαカテニンに対する抗体がかつての 研究室の同僚の永渕さんによって作られて いた。細胞生物学会大会の際に、 α 18はAJ を強く染めるのに、GFP融合のαカテニンは AJに濃縮しないし、αカテニンに対する市 販の抗体でもAJを強く染めることはない、と 話されるの聞いた。これは大変衝撃的なこ とであった。 α 18はAJで引っ張られている αカテニンを強く認識するのだな、と想像し、 α18をもらった後、期待をかけて細胞を染 色してみた。確かに極性化した上皮において α 18はZAの部分を強く染め、それはミオシ ン川の力を減少させると弱くなった。もちろん、 αカテニン全体は細胞が触れ合っている側 面にほぼ一様に分布していた。α18は阻害

領域を含む273-697にはほとんど結合しなかったが、阻害領域を含まない273-510には結合した。 α 18も阻害が解除されない状況では結合できないということで、これは α カテニンが力によって何らかの変形をしているということを考えないと説明が難しい。

以上のように力に依存してAJが発達する分子機構の重要な部分を明らかにしつつある。まだ解釈に過ぎない部分が多く、詳細の理解のためには構造解析からの知見やAFMを用いた α 力テニン分子の引っぱり実験、あるいはアクチン繊維との結合の制御機構などさらに続けなければいけないことが多い。また、張力依存的なAJの発達は細胞集団に取って好都合であると想定しているのだが、それが本当に重要なのか、張力感受性を失わせた α 力テニンを用いて検定す

る必要がある。

- 1) Yonemura, S. (2011) *BioEssays* 33: 732-736.
- 2) Geiger, B. et al. (1985) *J. Cell Biol.* 101:1523-1531.
- 3) Yonemura, S. (2011) *Curr. Opin. Cell Biol.* 23:515-522.
- 4) Yonemura, S. et al. (1995) *J. Cell Sci.* 108:127-142.
- 5) Miyake, Y. et al. (2006) *Exp. Cell Res.* 312:1637-1650.
- 6) Watabe-Uchida, M. et al. (1998) *J. Cell Biol.* 142:847-857.
- 7) Yonemura, S. et al. (2010) *Nat. Cell Biol.* 12:533-542.

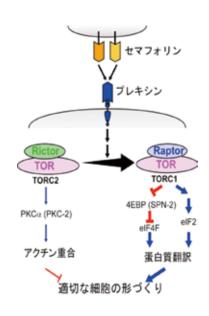
軸索ガイダンス因子セマフォリンによる細胞形態調節

高木 新(名古屋大学 大学院理学研究科)

発生中の脳では、神経細胞から伸び出した未熟な軸索が、その先端にある成長円錐によって先導されて、離れた位置にある各自の適切な連絡相手まで正しい経路に沿って伸びて行く。この軸索ガイダンスと呼ばれる現象は古くから研究者の興味を惹き、成長円錐を誘導して軸索の行き先を決める物質ーガイダンス因子ーが探求されてきた。ここでは過去の研究を少し振り返りつつ、ガイダンス因子Semaphorinと細胞の形態調節に関する私たちの研究について簡単にご紹介したい。

ガイダンス因子の探索は1990年代に 実を結び、Netrin-DCC/Unc5、Ephrin-Eph、Slit-Robo、Semaphorin-Plexinな ど現在知られている主立った因子と受容 体がつぎつぎに同定された。そして軸索ガ イダンス研究の一つの焦点は、ガイダンス 因子によって引き起こされる細胞内シグナ ル伝達へと移った。反発性ガイダンス因子 Semaphorinによってもたらされる成長円 錐の崩壊に際して細胞骨格が再編成される ということがRaperらによって示され、まず 細胞骨格が注目された。低分子量Gタンパ ク質による細胞骨格調節作用の発見から日も浅く、また、Rac やGEFがガイダンス因子受容体に直接結合する例が示されたこともあり、Rac とRhoという二種類の低分子Gタンパク質の細胞骨格に対する働きによってガイダンス分子による誘引・反発作用を説明しようとするモデルが当初は主流だった。

私は現在、線虫C. elegansを用いて Semaphorin-Plexin系を研究している。 C. elegansではSemaphorinは表皮組 織由来の器官形成に重要な役割を果た す。Semaphorin下流のシグナル伝達経路 解明を目指して、私たちは線虫C. elegans Plexin変異体の表皮表現型を抑圧する サプレッサー検索を行ってきた。forward geneticsを用いてSemaphorinシグナル伝 達因子を検索した例はこれまで無かったが、 本プロジェクトは予想外の成果を生みつつ ある。すでに、サプレッサーのひとつgcn-1 変異の解析を通じて、翻訳開始因子eIF2α のリン酸化抑制を介したmRNA翻訳の活 性化が表皮形態制御におけるSemaphorin シグナルの主要な出力であること、そして、 Semaphorinにより翻訳活性化される蛋



白質の一つがアクチン脱重合因子cofilin/UNC-60aであることを報告した[1]。表皮細胞という「普通の」細胞の形態がmRNA翻訳によって制御されるという発見は驚きであった。興味深いことは、脊椎動物神経培養系を用いた軸索ガイダンス研究分野でもmRNA翻訳の重要性が提唱されていることである。Holtらはガイダンス分子が成長

円錐内で局所的なmRNA翻訳活性化を引き起こすことを報告し、最近ではFlanaganらのグループによって、Netrin受容体であるDCCの細胞質領域を介した翻訳装置の解離・集合という新たな局所的mRNA翻訳活性化機構も示されている。私達の結果はmRNA翻訳が成長円錐にとどまらない普遍的な細胞形態の調節機構である可能性を示している。

その後の脊椎動物神経培養系を使った研究から、ガイダンス分子によってmRNA翻訳活性化だけでなく、軸索輸送の活性化、ミトコンドリアの集積や代謝活性化、成長円錐でのエンドサイトーシス亢進など、細胞骨格の変化だけでは説明できない様々な現象が引き起こされることが明らかになりつつある。とくにエンドサイトーシスに関しては、ここ数年報告が相次ぎ、ちょっとしたブームの観がある。これら最近の知見は、細胞運動を含む細胞形態変化には細胞骨格の変化

だけではなく、mRNA翻訳・膜動態・細胞接着性等を含む極めて多面的な細胞特性の制御が関わるという事を示しているように私には思える。そして、このように多様な変化を単一のガイダンス分子がいかにして引き起こすことができるのか、その機構解明への興味がさらに高まる。

TORキナーゼは、RaptorあるいはRictorという2つのアダプター因子を使い分けて、機能的に異なる複合体、TOR complex 2 (TORC1) およびTOR complex 2 (TORC2) を形成する。RaptorとRictorはTORに相互排他的に結合するとされるが、TORによるこれらのアダプターの選択機構は未解明だった。最近、私たちはプレキシン変異体サプレッサーとしてRictor変異を同定したことをきっかけにして、Semaphorin-Plexin入力によりTORアダプターがRictorからRaptorへシフトすることを発見した[2]。TORC1は翻訳抑制因子4EBPのリン

酸化を介してmRNA翻訳を促進し、一方、TORC2にはPKC α のリン酸化を介して細胞骨格の重合を促進する働きがある。従って、Semaphorin入力によるTORC1の活性化およびTORC2の不活性化の結果として翻訳促進と細胞骨格不安定化が同時にもたらされる。TORはこれ以外にも多様な機能を司ることが知られ、「細胞成長の司令塔」とも称される酵素であり、未解明の機能も多いと予想される。セマフォリンが細胞内で多岐にわたる変化を引き起こす秘密を解く鍵をTORが握っているのではないかと私は期待しており、今後の研究によって細胞の形態変化に関わる事象の全貌を明らかにしたいと願っている。

- [1] A.Nukazuka et al., Genes & Development 22, 1025-1036 (2008)
- [2] A.Nukazuka et al., Nature Communications 2, 484 DOI:10.1038/ncomms1495, (2011)

線虫*C.elegans*の生殖巣リーダー細胞の核のポジショニングについて

金 憲誠 (関西学院大学·西脇研究室)

要旨

C.elegansの雌雄同体の生殖巣はリーダー細胞と呼ばれるDistal tip cell(DTC)がU-字型の移動をすることで形成される。DTCの核は移動の間じゅう常に細胞のリーディングエッジに位置している。我々はDTCが背側へターンするとき、線虫のスペクトラプラキンであるVAB-10B1が微小管の伸長極性を制御することで、核の背側への移行が起こることを明らかにした。このようなスペクトラプラキンによる核のポジショニングが進化的に保存されている機能であるという可能性について考察する。

1. DTCの形態変化について

DTCは幼虫の発生に伴いU-字型の移動をすることで、U-字型の生殖巣形成を導く。DTCはコップの様な形で6-10個ほどの生殖細胞を包み込むように形成されており、その形は移動の間中ずっと維持されていると考えられてきた。しかし我々はファーストターンの際にその形が大きく変化するこ

とを見出した(Kim et al., 2011)。細胞表面のアクチンをラベルできるGFP-moesinマーカーを発現させ、DTCの形を共焦点レーザー顕微鏡で観察したところ、DTCはファーストターンをするときに背側方向へ一枚の大きなラメリポディアを伸ばしていた(図1)。このようにしてDTCは腸と表皮の小さな間隙に侵入し正しい移動方向をたどることができると考えられる。

核のポジショニングにおけるVAB-10B1/スペクトラプラキンの機能

驚いたことにDTCの核は移動の間じゅうずっとリーディングエッジ付近に維持されていた。DTCのターンに先行して核が背側へ移行することで、DTCは核をリーディングエッジに維持したままラメリポディアを伸ばすことができる(図1)。我々はこのような核の移行には、線虫のスペクトラプラキンの一

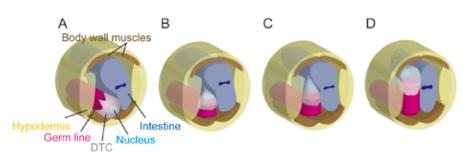


図1.DTCが背側へターンする際の形態変化を示した模式図。全て線虫の断面図。A: 腹側の筋肉上を 這っているDTC。B: 背側へのターンの際に側面の表皮一腸間の間隙に向けてラメリポディアを伸ばす DTC。C: さらに背側へ向けてラメリポディアを伸ばしながら移動するDTC。D: 背側の筋肉へ達しラメリ ボディアが退縮したDTC。

種であるVAB-10B1が必要であることを見 出した(Kim et al., 2011)。スペクトラプラキ ンは細胞骨格を制御する非常に巨大なタン パク質であり、そのN末端にはアクチン結合 ドメイン、C末端には微小管結合ドメインが 高度に保存されている。これまでに培養細胞 の移動やアクソンの伸長過程の解析から、ス ペクトラプラキンはこれらのドメインを介して アクチンと微小管をつなぐリンカータンパク 質として機能していることが予想されている。 我々はVAB-10B1を欠損したvab-10(tk27) 変異体のDTCでは核移行が抑制されてお り、その異常がVAB-10B1のアクチンおよび 微小管結合ドメインのフュージョンタンパク 質によってレスキューされることを見出した。 従って線虫VAB-10B1もリンカータンパク質 として機能していることを明らかにした。

F-アクチンと微小管はDTCの移動方向に 対して平行に配置されている。また微小管 はリーディングエッジに位置する核に向かっ て伸長している。このような微小管の伸長 極性およびその配向はvab-10(tk27)変異 体でシビアに乱れていた(F-アクチンには影 響はなかった)。また微小管のプラス端モー ターであるキネシンの機能を阻害すると、 DTCの核移行が抑制された。これらの結果 から、①VAB-10B1はリンカー活性によって、 DTCの移動軸に対して平行に配置されたア クチンフィラメントに沿った微小管の伸長 極性を制御している、また、②DTCの核はキ ネシン依存的にリーディングエッジに向かっ て微小管上を運ばれるというモデルを提案 した(図2)。

3. スペクトラプラキンの核のポジショニング機能は進化的に保存されているか?

これまでにスペクトラプラキンのF-アクチ ンや微小管制御における機能(局在、配向、 極性、伸長など)は、主に細胞の移動やア クソンの伸長モデルなどを用いて解析され ている。我々は初めてスペクトラプラキンが 核移行に関与していることを明らかにした。 しかし、実はこのようなスペクトラプラキン による核のポジショニングの機能は、自然 発生的に生じた変異体マウスで以前から 認められていた(原因遺伝子がわかってい なかったときではあるが)。その後この神経 変性疾患であるdystonia musculorum の原因遺伝子が、スペクトラプラキンであ るBpag1をコードしていることがわかっ た。その病理学的特徴は神経核の偏心で ある。近年ではゼブラフィッシュのスペクト ラプラキンであるmagellan遺伝子の変異 体においても、卵母細胞における核のミス ポジショニングを引き起こすことが報告さ れている(Gupta et al., 2010)。この変 異体では卵母細胞における異常な微小管 の局在が見られているが、これが核のポジ ショニングに影響しているのかについては わかっていない。これまでに様々な発生の コンテクストにおいて核のポジショニング を制御する微小管の関与が示唆されてい るが、おそらくこのような微小管の方向性 を制御するスペクトラプラキンの機能が核 の正しいポジショニングにおいて必要であ るということは進化的に保存されていると 考えられる。

4. DTC移動における核のポジションング の意義について。

核の移動は色々なタイプの細胞の分化や形態形成においてよく保存された現象である。例えば、出芽酵母でbud neckと呼ばれる出芽部位へ向かって核が移動することは、母と娘細胞間の染色体の正しい分配に必須である。脊椎動物の神経上皮での核移動は、細胞周期の制御、さらには娘細胞の運命決定にも関与している。また、Drosophilaの胚では細胞表面への核の移動がシンシチウム胚盤葉の形成に必須である。

哺乳類の培養細胞では核はリーディン グエッジから遠い方向へアクティブに移 動する。このような核の再配置はMTOC (microtubule-organizing center)とゴ ルジ体を核の前側へ位置させるのに重要 であり、それによって膜の前駆体やアクチン の制御分子をリーディングエッジへ運ぶこ とができると考えられている。これとは逆に DTCは核をリーディングエッジに維持して いるが、いまのところその理由は不明であ る。DTCの核移動に必要な核膜タンパク質 の一つ、UNC-83/KASHの変異体では弱く ではあるがDTCの移動方向にも影響を及 ぼす。したがって、リーディングエッジへの核 のポジショニングはDTC移動を正しい方向 ヘガイドするために必要であるのかもしれ ない。DTCの背側への移動はUNC-6/ネト リンによるガイダンス分子によって厳密に制 御されているため、UNC-6のレセプターであ るUNC-5およびUNC-40がDTCのリーディ ングエッジ付近の膜上で発現しているはず である。一つの可能性として、これらのレセプ ターからのシグナルが効率的に核へ伝えら れるために、核はアクティブにリーディング エッジ付近に留められていることが予想さ れる。そのようにしてネトリンレセプターのシ グナルはDTCのラメリポディアの伸長に必 要な遺伝子の発現を誘導するのかもしれな い。このリーディングエッジ付近への核のポ ジショニングの意義を明らかにするために も、さらなる解析が必要である。

Kim H-S, Murakami R, Quintin S, Mori M, Ohkura K, Tamai K, Labouesse M, Sakamoto H, and Nishiwaki K. VAB-10 spectraplakin acts in cell and nuclear migration in *Caenorhabditis elegans*.

Development 138, 4013-4023 (2011).

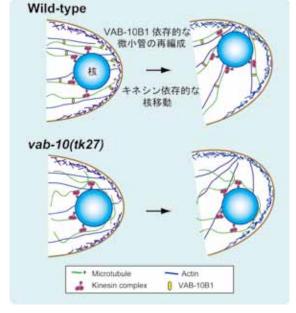


図2. 野生型およびvab-10(tk27) 変異体での核移動の模式図。

気になる本

ナーまたまフラリと入った書店で「かたち」(フィリップ・ボール著、林大訳、早川書房、2011年9月)の頁をめくる機会を得た。 粘菌の作り出す波や動物の縞模様、さらには植生のパターンなど、興味深い写真があった。リンゴを使ったランダムさの、 あるいはウサギとキツネによる「周期」「振動」の説明などが、素人の私には嬉しかった。訳者あとがきで3部作(Shapes, Flow, Branches)であることを知り、未訳の第二第三巻も眺めてみたくてペーパーバック(2011年Oxford University Press. ハー



ドカバーは2009年の出版)を買った(写 真)。書評などおこがましくそもそも読め てないので無理だが、「博物館や美術館 で興味深いものを見てきた」風のニュー スなら書けるかと思い、字数を頂戴した。 私はとくに「Flow」の中に見た気象、群衆 (ヒト、トリ、アリ、細胞など:ポストイット で印)、地層などの写真・図に憧憬を覚 えた。それに惹かれる自分を押しとどめ る必要のない今を喜びつつ、フラリの出 会いによって生じた脳内反応を具体的 な研究活動につなげたいと心から思う。

宮田 卓樹

Schedule

2010/08/17 第1回総括班および計画班会議を開きました(名古屋大学)

2010/12/18,19 第2回領域班会議を開きました(ロイヤルパークイン名古屋)

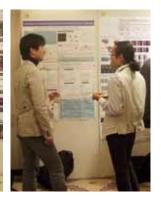
2011/06/18.19 第3回領域班会議を開きました(ホテル阪急エキスポパーク、吹田)

第2回領域班会議を終えて

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」第2回班会議が2010年12月18日、19日の両日、名古屋駅近くのホテル(ロイヤルパークイン名古屋)会議室において行なわれました。8月の第1回会議(名古屋大学医学部)は計画班の代表を中心におもに方針やスケジュールの相談を意図して集まった小規模な会でし

たが、今回は、連携研究者やそれ以外の若手研究者および学生も交えて本格的に学術的発表、議論を行なう「結団式」的なものとして企画(仲嶋さんが担当)され、6つのチームから40名近くの参加者がありました(学術調査官の豊嶋崇徳先生、当領域評価委員の岡野栄之先生ならびに藤森俊彦先生にもご出席いただきました)。















領域代表 宮田 卓樹(名古屋大学)

冒頭に設けられた私からの代表あいさつでは、当領域の目的について、昨年時点の生い立ちからその後の審査の歩みなどを交えつつ説明いたしました。そして、今回の会議が、細胞性粘菌、リンパ球、ニューロン、生殖巣細胞、神経前駆細胞、気管上皮細胞という異なる「動く細胞」を対象とし多様なアプローチを有する研究者たちの初めての集まりであるということを踏まえ、素人質問を飛ばし合っての交流が深まるようにと結びました。

口頭発表(計画班代表による6演題,連携研究者による3演題)では、たとえば上皮屋からリンパ球屋へ、あるいは数理シミュレーション屋から脳神経屋に向けて、質問が次々に発され、休憩時間を食い潰しつつの進行となりました。そして、ポスター討論の時間帯には、自己紹介を兼ねて壁一面に貼られた若手研究者たちのポスター(21枚)を前にして、白熱した議論が盛り上がりました。

代表として「動く細胞」から構造的機能的な「秩序」が生じる過程を解く意欲を共有する仲間たちの集まりであることをとても嬉しく感じた2日間でした。2011年春には公募研究メンバーを迎えますが、細胞が持つ奔放性に倣ってめいめいがさらに一歩踏み出し合うことを続け、新しい知を見つけられるようにと願います。そうした「醸しの場」づくりに励んでいきたいと思います。

第2回領域班会議に参加して

石井 一裕(慶應義塾大学医学部解剖学仲嶋研究室 博士課程1年)

2010年12月18、19日に名古屋のホテル会議室にて新学術領域第2回班会議に参加する機会を頂きました。私は大学院1年生で、研究も始めたばかりで右も左もわからず、その上「研究班の班会議とは何ぞや?」と正直そういう心持ちで名古屋に向かいました。しかし、会議に参加して実際に各

研究班の先生方の発表、議論に参加させて 頂き、とてもエキサイティングな会議であり 大変驚きました。以下に、私の感想を交えた 班会議の様子を記したいと思います。

今回は連携研究者やそれ以外の若手研究者、学生も参加ということで学生である私も参加する機会を頂きました。始めに領域

代表の宮田卓樹先生から領域の目的についてお話があり、計画班代表と連携研究者の先生方による発表が休む間もなく行われました。各研究班の研究内容は細胞性粘菌、免疫系細胞、ニューロン、生殖巣細胞、神経前駆細胞、気管上皮細胞と多岐にわたっており、これらがどのように一つの研究へとま

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」

とめあげられていくのかとても興味を持ちながら会議に参加しました。私は、普段は哺乳類のニューロンの移動、大脳皮質層形成のメカニズムについて勉強をさせて頂いています。他分野の研究にはあまり接する機会がなかったのですが、各研究班の発表を聞くにつれて一見異なる研究分野にも、自分が携わっているニューロンの研究と驚く程共通点がある事にとても驚きを感じました。細胞自身が生み出す「ゆらぎ」が重要であり、またその

細胞が存在する環境での様々な因子との相互作用により秩序を持った多細胞体が形成されていくという現象は研究分野を超えて驚く程共通している原理なのではないかと感じました。一見、別々のように思えた研究内容が、全てを一本の串で突き刺したかのように自分の頭の中で繋がったように思えました。また、このような研究の視点がある事にとても感動しました。様々な研究分野が集まっただけあり議論も多彩で非常に白熱したものと

なりました。特に異分野の視点による意外な質問等、同じ分野同士ではなかなか出来ない貴重な議論が行われたように感じました。また、個人的にはポスター発表の機会を頂き、先輩の方々から色々ご意見を頂きとても良い体験となりました。今回、班会議に参加させて頂き、様々な分野の研究がクロストークしながら大きなうねりとなり一つの目的、秩序に向かって進んで行くような様を体験したように思います。とても貴重な体験でした。

第3回領域班会議を終えて

・ 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」第3回班会議が2011年6月18日、19日の両日、ホテル阪急エキスポパーク(吹田市)会議室において行なわれました。

昨年(領域発足年度)の計画班員メンバーによる会議はいわば当領域の「骨組み」を確かめ合う意図を持ちましたが、公募班員が初めて参加した今回の会議は、いよいよ領域の全貌が現れ、その構成要素としての個々の研究(そしてその推進主)および領域全体がいかなる奔放性あるいは秩序をもって「動いて」いけそうなのか、それをお互いが意識し考え合う集まりになればと期待に胸を膨らませながら、私は部屋の日本地図に班員の顔写真とプロフィールの切り抜きを貼り付け(密集地域の場合は色紐で所属地と太平洋上や日本海上の顔・研究概要とを結び付け)つつ、開催日を待ちました。

発表プログラムは領域ホームページからのダウンロードとし、研究代表全員のプロフィールを当日ニュースレターとして配布しました。加えて、「研究支援活動」を具体的に進めるためのリクエストアンケートを会議期間中に行なう準備として、総括班が提供できる支援内容を、やはりダウンロード形式であらかじめ案内しました。

研究発表は、項目A01「分子から細胞へ」から、A02「細胞から組織へ」、A03「組織から器官へ」という順で、一人10分ずつ(質疑応答含む)の割り当てで行なわれました。初めての全員での集いという今回の「場」の共有の仕方として、自己紹介的な側面を重視し、この時間配分となりました。限られた質問時間ではありましたが、階層をまたぐ(たとえば「A03→A01」などの)質問、あるいは、系・動物種を越えた質問が発されました。

「太陽の塔」が見つめる部屋で行なわれた夕食を兼ねたポスター発表でも、あちこちでさまざまな議論が展開されていたように見ました。トークを翌日に控えて懇親会・ポスターとなってしまった皆さんには例えば懇親会冒頭に1分間自己紹介をしていただくなど配慮すれば良かったと後で思い、反省

しましたが、積極的に自分のポスターに連れ込んでの研究紹介が行なわれたであろう 風景を思い出し、杞憂かとも感じました。通常の学会にはあまりない雰囲気の知的交流 の機会であったかと思います。 当領域は、こうした「異種混合性」が他の

当領域は、こつした「異種混合性」が他の 新学術領域に比してかなり高かろうと想像 します。ひとまずの混ぜ合わせステップを経 て、これから、さまざまな形での協同的な取 り組みが具体的に進んでいくことを期待し ます。「支援」の利用、また、他の提案等を歓 迎いたします。

運営側(総括班)としましては、建設的な

領域代表 宮田 卓樹(名古屋大学)

批判も交えた活発な議論が全員で共有できるような発表形式・時間配分等について、また、今回「研究代表者」のみに発表の機会があった(それ以外の若手の方には個別の出番がなかった)ことにも工夫をすべきとの印象を踏まえ、次の機会に向けているいろな手だてを考えてまいります。19日に行なった総括班会議での議論内容にもとづいて今年度後半および次年度に向けた領域の営みについて追って提案し、また皆さんからのご意見・ご協力を求めてまいりたいと思っております。

なお、今回の会議には、学術調査官の金子修先生、評価者の藤森俊彦先生、班友の瀬原淳子先生、澤本和延先生がお越し下さり、貴重なご助言、激励を下さいました。あらためまして感謝申し上げます。

班員の皆さん、次回会議(2012年1月、 名古屋)でお会いしましょう。領域発展のため、そして世界に向けた知的発信のため、どうぞよろしくお願いいたします。









2012

Tabata H*, Yoshinaga S, and Nakajima K**. Cytoarchitecture of mouse and human subventricular zone in developing cerebral neocortex.

Exp. Brain Res., 216, 161-168 (2012).

Yoshiura S**, Ohta N, and Matsuzaki F. Tre1 GPCR signaling orients stem cell divisions in the *Drosophila* central nervous system. **Dev Cell** 22, 79-91 (2012).

Katagiri K**, Kinashi T**. Rap1 and integrin inside-out signaling. *Methods Mol Biol*. 757, 279-296 (2012).

2011

Suga H, Kadoshima T, Minaguchi M, Ohgushi M, Soen M, Nakano T, TAkata N, Wataya T, Muguruma K, Miyoshi H, Yonemura S**, Oiso Y, and Sasai Y. Self-formation of functional adenohypophysis in three-dimensional culture.

Nature. 480,57-62 (2011).

Shibata Y, Uchida M, Takeshita H, Nishiwaki K**, and Sawa H. Multiple functions of PBRM-1/Polybromo- and LET-526/Osacontaining chromatin remodeling complexes in *C. elegans* development.

Dev Biol. 361, 349-357 (2011).

Katagiri K**, Ueda Y, Tomiyama T, Yasuda K, Toda Y, Ikehara S, Nakayama KI, Kinashi T**. Deficiency of Rap1-binding protein RAPL causes lymphoproliferative disorders through mislocalization of p27kip1.

Immunity. 34, 24-38 (2011).

Nakamuta S, Funahashi Y, Namba T, Arimura N, Picciotto M R, Tokumitsu H, Soderling T R, Sakakibara A*, Miyata T**, Kamiguchi H, and Kaibuchi K. Local Application of Neurotrophins Specifies Axons Through Inositol 1,4,5-Trisphosphate, Calcium, and Ca²⁺/Calmodulin-Dependent Protein kinases.

Science Signal. 4, ra76 (2011). [DOI: 10.1126/scisignal.2002011]

Noguchi T, Koizumi M, and Hayashi S**. Sustained elongation of sperm tail promoted by local remodeling of giant mitochondria in *Drosophila*.

Curr Biol. 21, 805-814 (2011).

Kamino K, Fujimoto K and Sawai S**. Collective oscillations in developing cells: Insights from simple systems.

 $\textbf{\textit{Develop. Growth Differ}}.\ 53,\ 503\text{-}517\ (2011).$

Tajiri R, Misaki K, Yonemura S**, and **Hayashi S****. Joint morphology in the insect leg: evolutionary history inferred from Notch loss-of-function phenotypes in *Drosophila*.

Development 138, 4621-4626 (2011).

Uyeda Q.P.T, Iwadate Y**, Umeki N, Nagasaki A and Yumura S. Stretching actin filaments within cells enhances their affinity for the myosin II motor domain.

PLoS ONE 6(10): e26200 (2011).

Arima S^{\$}, Nishiyama K^{\$#}**, Ko T, Arima Y, Hakozaki Y, Sugihara K, Koseki H, Uchijima Y, Kurihara Y, and Kurihara H. (^{\$\$}the authors contributed equally to this work, [#]corresponding author). Angiogenic morphogenesis driven by dynamic and heterogeneous collective endothelial cell movement.

Development 138, 4763-4776 (2011).

Nukazuka A, Tamaki S, Matsumoto K, Oda Y, Fujisawa H and Takagi S**. A shift of the TOR adaptor from Rictor towards Raptor by semaphorin in *C.elegans*.

Nature Communications. (2011 Sep 27.) Volume:2, Article number:484 DOI:doi:10.1038/ncomms 1495.

Nishikimi M, Oishi K, Tabata H*, Torii K, and Nakajima k**. Segregation and pathfinding of callosal axons through EphA3 signaling.

J. Neurosci. 31, 16251-16260 (2011).

Yonemura S**. Cadherin-actin interactions at adherens junctions. *Curr Opin Cell Biol*. 23, 515-522 (2011).

Yonemura S**. A mechanism of mechanotransduction at the cell-cell interface: Emergence of α -catenin as the center of a force-balancing mechanism for morphogenesis in multicellular organisms.

Bioessays. 33, 732-736 (2011).

Wada K, Itoga K, Okano T, Yonemura S**, Sasaki H. Hippo pathway regulation by cell morphology and stress fibers.

Development 138, 3907-3914 (2011).

Tanaka D.H*, Toriumi K, Kubo K, Nabeshima T, and Nakajima K**. GABAergic precursor transplantation into the prefrontal cortex prevents phencyclidine-induced cognitive deficits.

J. Neurosci. 31, 14116-14125 (2011).

Sansores-Garcia L, Bossuyt W, Wada K, Yonemura S**, Tao C, Sasaki H, and Halder G. Modulating F-actin organization induces organ growth by affecting the Hippo pathway.

EMBO J. 30, 2325-2335 (2011).

Tanaka-Okamoto M, Hori K, Ishizaki H, Itoh Y, Onishi S, Yonemura S**, Takai Y, and Miyoshi J. Involvement of afadin in barrier function and homeostasis of mouse intestinal epithelia. *J. Cell Sci.* 124, 2231-2240 (2011).

Kim W, Matsui T**, Yamao M, Ishibashi M, Tamada K, Takumi T, Kohno K, Oba S, Ishii S, Sakumura a Y and Bessho Y . The period of the somite segmentation clock is sensitive to Notch activity. *Molecular Biology of the Cell* 22, 3541-3549 (2011).

Oshima M, Mizuno M, Imamura A, Ogawa M, Yasukawa M, Yamazaki H, Morita R, Ikeda E, Nakao K, Takano-Yamamoto T, Kasugai S, Saito M, Tsuji T **. Functional Tooth Regeneration Using a Bioengineered Tooth Unit as a Mature Organ Replacement Regenerative Therapy.

PLoS ONE 6(7): e21531 (2011).

Kim H-S, Murakami R, Quintin S, Mori M, Ohkura K, Tamai K, Labouesse M, Sakamoto H, and Nishiwaki K**. VAB-10 spectraplakin acts in cell and nuclear migration in *Caenorhabditis elegans*.

Development 138, 4013-4023 (2011).

Hirano Y, Hatano T, Takahashi A, Toriyama M, Inagaki N** and Hakoshima T. Structural basis of cargo recognition by the myosin-X MyTH4-FERM Q1 domain.

EMBO J 30, 2734–2747 (2011).

Inagaki N**, Toriyama M and Sakumura Y. Systems biology of symmetry-breaking during neuronal polarity formation.

Dev. Neurobiol. 71, 584-593 (2011).

Matsui T***, Thitamadee S, Murata T, Kakinuma H, Nabetani T, Hirabayashi Y, Hirate Y, Okamoto H, and Bessho Y (2011) Canopy1, a positive feedback regulator of FGF signaling, controls progenitor cell clustering during Kupffer's vesicle organogenesis (*Corresponding author)

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 108: 9881-9886 (2011).

Sekine K, Tabata H^* , and Nakajima K^{**} . Cell polarity and initiation of migration (Chapter 24).

Developmental Neuroscience: A Comprehensive Reference, Flsevier

Sekine K, Honda T, Kawauchi T, Kubo K and Nakajima K**. The outermost region of the developing cortical plate is crucial for both the switch of the radial migration mode and the Dab1-

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」

dependent "inside-out" lamination in the neocortex. J. Neurosci., 31 (25), 9426-9439 (2011).

Tomita K, Kubo K, Ishii K and Nakajima K**. Disrupted-in-Schizophrenia-1 (Disc1) is necessary for migration of the pyramidal neurons during mouse hippocampal development. Hum. Mol. Genet., 20 (14), 2834-2845 (2011). (K. Tomita and K. Kubo are co-first authors)

Ihara S**, Hagedorn E. J, Morrissey M. A, Chi Q, Motegi F, Kramer J. M, and Sherwood D. R. Basement membrane sliding and targeted adhesion remodels tissue boundaries during uterine-vulval Attachment in C.elegans.

Nature Cell Biology 13, 641-651 (2011).

Ajioka I**, Ichinose S, Nakajima K**, and Mizusawa H.

Basement Membrane-like Matrix Sponge for the Three-dimensional Proliferation Culture of Differentiated Retinal Horizontal Interneurons.

Biomaterials, 32, 5765-5772 (2011).

Tamura Y, Matsumura K, Sano M, Tabata H*, Kimura K, leda M, Ara Ti, Ohno Y, Kanazawa H, Yuasa S, Kaneda R, Makino S, Nakajima K**, Okano H, and Fukuda K. Neural crest-derived stem cells migrate and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction

Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 31, 582-589 (2011).

Otani T, Oshima K, Onishi S, Takeda M, Shinmyozu K, Yonemura S**, and Hayashi S**.

IKK ϵ regulates cell elongation through recycling endosome shuttling

Dev. Cell 20, 219-232 (2011).

Tanaka D. H*, Oiwa R, Sasaki E, and Nakajima K**. Changes in cortical interneuron migration contribute to the evolution of the neocortex.

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 108 (19), 8015-8020 (2011).

Ishizuka K, Kamiya A, Oh E. C, Kanki H, Seshadri S, Robinson J. F, Murdoch H, Dunlop A. J, Kubo K, Furukori K, Huang B, Zeledon M, Hayashi-Takagi A, Okano H, Nakajima K**, Houslay M. D, Katsanis N, and Sawa A. DISC1-dependent switch from progenitor proliferation to migration in the developing cortex.

Nature 473, 92-96 (2011).

Yip YP, Zhou G, Kubo K, Nakajima K**, and Yip JW. Reelin inhibits migration of sympathetic preganglionic neurons in the spinal cord of the chick.

J. Comp. Neurol. 519 (10), 1970-1978 (2011).

Shikanai M, Nakajima K**, and Kawauchi T. N-Cadherin regulates radial glial fiber-dependent migration of cortical locomoting

Communicative & Integrative Biology, 4 (2), 326-330 (2011).

Honda T, Kobayashi K, Mikoshiba K and Nakajima K**. Regulation of cortical neuron migration by the Reelin signalin pathway. Neurochem. Res. 36 (7), 1270-1279 (2011).

Takemoto M, Hattori Y, Zhao H, Sato H, Tamada A, Sasaki S,Nakajima K** and Yamamoto N. Laminar and areal expression of Unc5d and its role in cortical cell survival.

Cereb. Cortex 21 (8), 1925-1934 (2011).

Sawamoto K, Hirota Y, Alfaro-Cervello C, Soriano-Navarro M, He X, Hayakawa-Yano Y, Yamada M, Hikishima K, Tabata H*, Iwanami A, Nakajima K**, Toyama Y, Itoh T, Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM and Okano, H. Cellular composition and organization of the subventricular zone and rostral migratory stream in the adult and neonatal common marmoset brain.

J. Comp. Neurol. 519 (4), 690-713 (2011).

(Sawamoto K, Hirota Y, Alfaro-Cervello C and Soriano-Navarro M contributed equally to this work)

2010

Miyata T**, Ono Y, Okamoto M, Masaoka M, Sakakibara A, Kawaguchi A, Hashimoto M and Ogawa M. Migration, early axonogenesis, and Reelin-dependent layer-forming behavior of early/posterior-born Purkinje cells in the developing mouse lateral cerebellum

Neural Development Vol.5, AN.23 (1 September 2010).

Ogawa H, Shionyu M, Sugiura N, Hatano S, Nagai N, Kubota Y, Nishiwaki K**, Sato T, Gotoh M, Narimatsu H, Shimizu K, Kimata K and Watanabe H. Chondroitin sulfate synthase-2/chondroitin polymerizing factor has two variants with distinct function. J Biol Chem. 285, 34155-34167 (2010).

Kubo K, Tomita K, Uto A, Kuroda K, Seshadri S, Cohen J S, Kaibuchi K, Kamiya A and Nakajima K**. Migration defects by DISC1 knockdown in C57BL/6, 129X1/SvJ, and ICR strains via in utero gene transfer and virus-mediated RNAi.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 400, 631-637 (2010). (K. Kubo and K. Tomita are co-first authors).

Kubo K, Honda T, Tomita K, Sekine K, Ishii K, Uto A, Kobayashi K, Tabata H* and Nakajima K**. Ectopic Reelin Induces Neuronal Aggregation with a Normal Birthdate-Dependent "Inside-Out" Alignment in the Developing Neocortex.

The Journal of Neuroscience 30, 10953-10966 (2010).

Arai Y, Shibata T, Matsuoka S, Sato MJ, Yanagida T and Ueda M**. Self-organization of the phosphatidylinositol lipids signaling system for random cell migration.

Proc Natl Acad Sci USA. 107, 12399-12404 (2010).

(**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)

■計画研究一覧

AO1「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·特任教授 |
| 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 |

AO2「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 発生・再生科学総合研究センター・グループディレクター |

■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 |
|---|-------|---------------------------------|
| 乳腺組織リモデリングにおける細胞運動性の統合的制御機構の解明 | 橋本 茂 | 北海道大学医学系研·准教授 |
| 個体・組織での1細胞機能イメージングを可能にする光活性化機能センサータンパク質 | 松田 知己 | 北海道大学電子科学研究所·助教 |
| 「磁場」を感知するバクテリアの磁気オルガネラを支える細胞骨格 | 田岡 東 | 金沢大学理工研究域自然システム学系 助教 |
| ショウジョウバエ視覚中枢において神経細胞の移動と形態を結びつける分子機構 | 佐藤 純 | 金沢大学フロンティアサイエンス機構・特任准教授 |
| アメーバ運動の"力"による細胞の自律的な前後極性形成メカニズム | 岩楯 好昭 | 山口大学理学部·准教授 |
| 樹状細胞の3次元での動きを制御する分子ネットワークとその時空間ダイナミクス | 福井 宣規 | 九州大学生体防御医学研究所·教授 |
| 免疫細胞の動態制御機構 | 片桐 晃子 | 関西学院大学理工学部·教授 |
| 動く細胞の情報プロセスによって、ゆらぎから生起する秩序の情報論的な解明 | 柴田 達夫 | 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター・ユニットリーダー |

A02「細胞から組織へ」

| 研究課題名 | 代表者氏名 | 所属·職 |
|---|--------|------------------------------|
| 樹状構造をつくる血管内皮細胞の集合運動とその制御システム | 西山 功一 | 東京大学大学院医学系研究科·助教 |
| 細胞運動と誘因場の不整合性が生み出す乱れと自己組織化のダイナミクス | 澤井 哲 | 東京大学大学院総合文化研究科・准教授 |
| 腫瘍神経細胞が無秩序に動き始める転移能獲得のメカニズム | 味岡 逸樹 | 東京医科歯科大学 脳統合機能研究センター・准教授 |
| 時空間的に変換するGABA₄受容体作用による大脳皮質の層依存的な細胞移動の調節 | 熊田 竜郎 | 浜松医科大学医学部·助教 |
| 細胞の集団的移動と接触阻害の分子メカニズムの解明 | 榎本 篤 | 名古屋大学大学院医学系研究科·特任准教授 |
| 細胞配置を制御する多面的な細胞特性と外部シグナルの研究 | 高木 新 | 名古屋大学大学院理学研究科·准教授 |
| 赤血球-血管内皮細胞の相互作用に基づいた血液循環の成立機構を解明する | 飯田 敦夫 | 京都大学再生医科学研究所·研究員 |
| 尾をつくるための表皮細胞の動きと秩序形成機構の解明 | 熊野 岳 | 大阪大学大学院理学研究科·助教 |
| 脳形成における細胞移動とクロマチン動態のイメージング解析 | 菅生 紀之 | 大阪大学大学院生命機能研究科·助教 |
| 細胞移動を基礎とした器官形成のしくみ | 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 |
| 細胞内シューティンのゆらぎと細胞外シグナル勾配のクロストークによる神経極性形成 | 稲垣 直之 | 奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科・准教授 |
| 浸潤リンパ球による炎症巣形成過程のインビボライブイメージング解析 | 長谷川 明洋 | 山口大学大学院医学系研究科・准教授 |
| コオロギのダイナミックな細胞移動を伴った胚形成に関与する細胞動態制御機構の解明 | 中村 太郎 | 徳島大学 産学官連携推進部・研究員 |
| 血管のトランスポジション現象をひき起こす血管―体節―内胚葉間相互作用 | 佐藤 有紀 | 熊本大学大学院先導機構·特任助教 |
| 基底膜のダイナミクス及びプロテオグリカンにより制御される細胞浸潤の解析 | 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 |
| Wntシグナルは細胞間接着の調節を通して脊索形成での細胞運動を制御する | 木下 典行 | 基礎生物学研究所 形態形成研究部門·准教授 |
| GnRHニューロンの鼻から脳への移動におけるGABA興奮性作用の役割 | 渡部 美穂 | 群馬大学 先端科学研究指導者育成ユニット・助教 |
| 神経細胞の自律的回転・旋回運動による神経回路形成の精緻化メカニズム | 玉田 篤史 | 新潟大学研究推進機構超域学術院·准教授 |
| 神経/グリア相互作用による神経細胞の位置決定機構の解明 | 吉浦 茂樹 | 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター・研究員 |
| 上皮シート維持の分子機構 | 米村 重信 | 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター・室長 |
| 色素細胞の表皮内空間配置とメラニン色素輸送のメカニズム | 田所 竜介 | 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 |

A03「組織から器官へ」

| 7.00 (Manage of the 19 | | |
|--------------------------------------|-------|-------------------------------|
| 研究課題名 | 代表者氏名 | 所属·職 |
| ストレスホルモンによる場(神経回路)の変化とマイクログリアの相互作用 | 高鶴 裕介 | 群馬大学大学院医学系研究科·助教 |
| 肺の枝分かれ構造形成における細胞集団運動のメカニズムの解明 | 三浦 岳 | 京都大学大学院医学研究科·准教授 |
| 器官形態形成における細胞動態制御機構の解明 | 辻 孝 | 東京理科大学総合研究機構·教授 |
| 神経形成における集団的細胞運動を支える非筋型ミオシンのダイナミクスと機能 | 鈴木 誠 | 基礎生物学研究所形態形成研究部門·助教 |
| プルキン工細胞の秩序ある配置のための細胞と場の動的相互作用 | 六車 恵子 | 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター・専門職研究員 |
| 造血におけるニッチ間の造血幹細胞・前駆細胞の時間空間的挙動の解明 | 長澤 丘司 | 京都大学再生医科学研究所·教授 |

