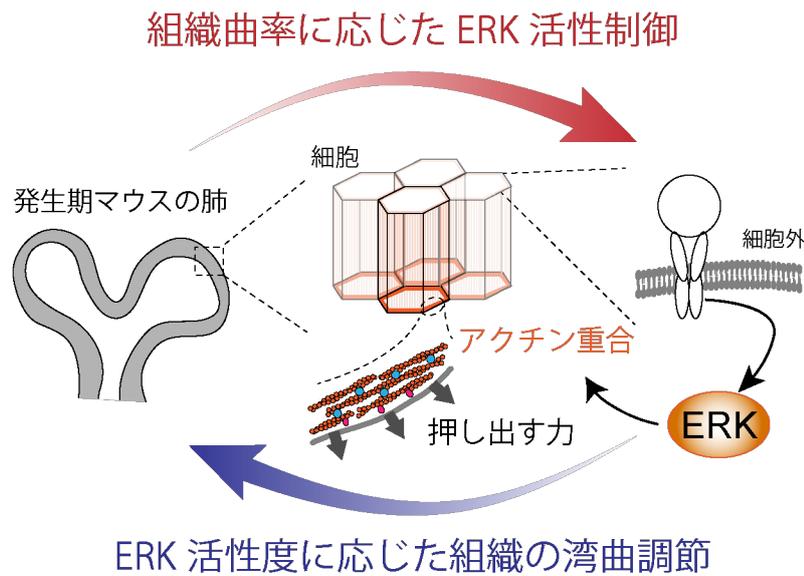


細胞集団の曲率がカギとなる形作りの仕組み

—肺が自律的に枝分かれする原理を提唱—

概要

京都大学白眉センター 兼 同大学院生命科学研究科 平島剛志 特定准教授（研究当時、現：シンガポール国立大学助教授）および同大学院生命科学研究科 松田道行教授は、肺の細胞が組織の湾曲を利用することで枝分かれ構造を自発的に生み出す仕組みを明らかにしました。ヒトやマウスの肺には、自然界に広く見られる繰り返し分岐構造を見つけることができますが、そのかたち作りの仕組みは謎に包まれていました。本研究では、発生期のマウスの肺を生体外で培養し、細胞や分子の働きを顕微鏡測定する新たな手法を開発しました。その結果、肺の組織の湾曲に応じて細胞の情報伝達に重要な ERK タンパク質が活性化することが明らかになりました。また、ERK の活性化により細胞が機械的な力を生み出し、これによって組織の湾曲が制御されることもわかりました。さらに、得られた実験データを基に数理モデルを構築し、数理解析やシミュレーションをした結果、枝分かれパターン形成の原理となるフィードバック制御システムを提唱しました。本研究成果は、臓器のかたち作りに潜む自律的な仕組みの謎を解き明かすための基盤になると期待されます。本成果は、2024 年 1 月 15 日に米国の国際学術誌「*Current Biology*」にオンライン掲載されました。



フィードバック制御システムの概念図。肺組織の曲率増大を細胞が感知し、ERK が活性化する。ERK の活性化は細胞骨格であるアクチンの重合を促進し、肺の曲率を下げる。組織－細胞－分子の階層をまたいだ負のフィードバック制御により、自発的な分岐形態形成が生み出される。

1. 背景

自然界には、美しい枝分かれパターンが数多く存在します。このパターンは、ヒトやマウスの肺や腎臓、血管など様々な臓器において普遍的に見られる特徴です。これらのパターンがどのような原理で形成されるかは、発生生物学における長年の研究課題です。ゲノム情報と形態形成の関係は既に盛んに研究されてきましたが、細胞や組織の機械的な力及びそれらの幾何学的役割の解明は、十分ではありませんでした。

近年、メカノバイオロジーと呼ばれる領域が注目され、細胞や組織が生成する力、細胞内のシグナル伝達、及び幾何学的因子との相互作用に焦点が当てられています。多細胞組織の自発的な形態形成の謎を解き明かすためには、「カーシグナルー形」という異なるレベルの複数因子が相互作用することによって創られる制御システムが重要であると理論的には示唆されていますが、これを裏付ける具体的な実験例は示されていませんでした。

このような背景のもと、多細胞組織の新たなかたち作りの原理探求を目的とし、マウス肺の分岐形態形成を実験対象に設定して研究を進めました。本事業は、科学技術振興機構の戦略的創造研究推進事業（さきがけ）の研究領域〔多細胞〕の課題「曲率に対する力学応答システムによる分岐形態形成」として行われました。

2. 研究手法・成果

はじめに、マウスの肺における分子と細胞の活性ダイナミクスを同時に測定する新たな手法を開発しました。既存の遺伝学的研究によると、ERK というタンパク質が細胞の情報伝達で重要な役割を果たし、肺の分岐形態形成に不可欠であることが知られています。遺伝子改変マウスを使って ERK 活性を測定し、組織の深部にある細胞や分子を捉える特殊な顕微鏡技術を用いることで、体外で摘出した肺組織における ERK の活性と細胞・組織の形状との対応付けに成功しました。また、肺組織の形状を変える摂動技術と組み合わせることで、組織の曲率の高い領域で ERK が活性化することを見出しました。詳細な分析を行った結果、細胞が組織の曲率を感じ取り、適切なタンパク質を細胞外から取り込むことで ERK を活性化することが明らかになりました。

次に、ERK が活性化された際に細胞がどのように変形するかを調べました。細胞の変形には、細胞内外の力のバランスを保つ細胞骨格分子の関与が重要とされています。ERK の活性化および不活性化を薬剤で誘発し、細胞骨格の変化を観察したところ、ERK の活性度に応じて、主要な細胞骨格の一つであるアクチンの重合が調節されていることが判明しました。さらに、ERK が活性化されると組織の曲率が低下することも確認されました。

最後に、得られた実験データに基づいて数理モデルを構築し、数理解析やシミュレーションを行いました。その結果、組織曲率と ERK 活性の間に存在する負のフィードバック作用が、繰り返される枝分かれパターンの形成を引き起こす仕組みを解明しました。これは、ERK を介することで、組織曲率の感知と調節を行う仕組み仕掛けが細胞に内在していることを示しています。この発見は、細胞固有の物性の理解を深めるうえで非常に重要なものです。

3. 波及効果、今後の予定

本研究により、肺のかたち作りにおける細胞集団の「カーシグナルー形」を連携する制御システムが明らかと

なりました。この研究を通して確立された多細胞生体組織における分子・細胞・組織の活性ダイナミクスを測定し、定量的に開発する手法は、新たなバイオテクノロジーの技術開発につながる可能性があります。また、本研究で提唱された仕組みは、マウスの肺だけでなく、他の臓器組織のかたち作りの基礎原理となる可能性があります。さらなる原理の究明が求められます。本研究成果は、生体組織が有する新たな発生原理の理解につながるものであり、将来的に再生医療やオルガノイド研究への応用が期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

国立研究開発法人 科学技術振興機構 (PRESTO JPMJPR1949)、日本学術振興会 科学研究費 (19H00993 および 21H05290) および National Research Foundation Singapore の支援を受けて実施されました。National University of Singapore, Mechanobiology Institute および Yong Loo Lin School of Medicine, Department of Physiology (シンガポール) との共同研究です。

<研究者のコメント>

本研究成果は、JST さきがけの支援による主たるものです。ようやく成果を発表できることに、喜びもひとしおです。研究場所の複数回の変更や、長くかかった査読プロセスにおいて査読者の意見が割れた後突然のリジェクトを食らうなど、研究者あるあるの試練がありましたが、周囲の人々、所属機関、そしてさきがけプロジェクトのメンバーの支えがあり、ここまでたどり着くことができました。やはり、研究は支え合う人々がいてこそ成り立つと、改めて感じています。

<論文タイトルと著者>

タイトル：ERK-mediated Curvature Feedback Regulates Branching Morphogenesis in Lung Epithelial Tissue (ERK を介した曲率フィードバックが肺上皮の形態形成を制御する)

著 者：Tsuyoshi Hirashima, Michiyuki Matsuda

掲 載 誌： *Current Biology* DOI：10.1016/j.cub.2023.12.049