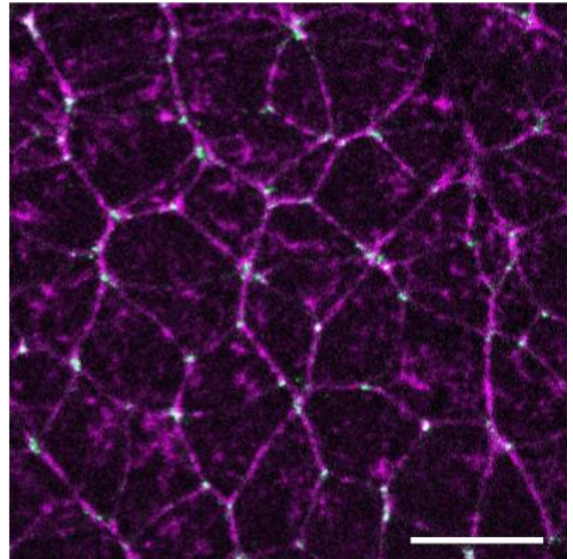
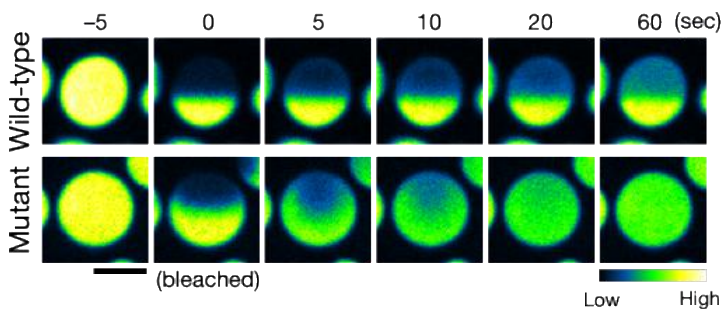


細胞内相分離が制御する組織ダイナミクス

—三細胞結合点の物性が多細胞生物の形作りを支える—

概要

京都大学大学院薬学研究科 上地浩之 准教授（研究は東北大学学際科学フロンティア研究所でも実施）らの研究グループは、細胞内相分離（水と油が分離するように、生体高分子がダイナミックに区画化することで分子会合体や細胞内小器官を形成する現象）が、上皮組織の形態形成を適切に導くことを明らかとしました。上皮組織は細胞膜上の細胞間接着分子群により、バリア機能と協調した細胞運動性を獲得します。なかでも3つ以上の細胞が接する「三細胞結合点」には、特定のタンパク質が局在し機能することが知られていますが、特異な分子局在や生理機能を発現するしくみは不明でした。本研究ではショウジョウバエ上皮形態形成の生きたままの観察と、試験管内再構成実験により、三細胞結合点の Sidekick と呼ばれる接着タンパク質が相分離しゲルのような流動性の低い液滴様構造になること、これが形態形成の動的な場でも三細胞結合点への安定な分子局在を維持し、形態形成を駆動する関連分子の適切な分布を担保していることを見出しました。本研究成果は、多細胞の協調した振る舞いを構築する生体分子の生理的状态の理解を深めるものです。本研究成果は、2026年4月30日に米科学誌 *Cell Reports* に掲載されました。



（上）Sidekick タンパク質の試験管内における液滴様構造。光褪色（各構造の上半分）後の輝度値回復の様子から、Sidekick の野生型では流動性の低いゲル様構造であり、変異体は流動性が高いことが分かる。スケールバーは 5 μm 。（右）生きたショウジョウバエの上皮組織における Sidekick（緑）とミオシン（マゼンタ）の分布。Sidekick は三細胞結合点に、ミオシンは細胞接着の境界と細胞表層に分布する。変異体を導入した上皮では形態形成中にこれら分子の分布に異常をきたした。スケールバーは 10 μm 。画像は論文中のものを改変。

1. 背景

細胞では、タンパク質や RNA などの生体高分子が適時適所で集合することで複雑かつ精緻な内部環境を形成しています。近年、水と油が分離して液滴を形成するように、細胞内で生体高分子が熱力学的性質に則ってダイナミックに区画化することが明らかとなりました。この現象は「細胞内相分離」と呼ばれており、2009 年に Anthony Hyman 博士らによって提唱されて以来、様々な分子複合体や細胞内小器官の動態形成と機能発現に重要な役割を果たしていることが報告されています。個々の細胞内における細胞内相分離の役割は現在世界的に研究されていますが、本現象が多細胞の協調したふるまいにどう寄与しているかは十分に分かっていません。

この問いに対し、本研究では上皮組織の形態形成（生物の発生中に起こる組織の形作り）に着目しました。上皮細胞は外界からのバリア機能と、形態形成や創傷治癒における集団細胞の協調した運動性を確立するために、細胞膜に局在する細胞接着分子により結合性を、これら分子に会合するアクチン・ミオシンなど力学的力を生成する分子により運動性を獲得しています。なかでも 3 つ以上の細胞が会う「三細胞結合点」と呼ばれる場には、特異な細胞接着分子が局在することが知られており、例えば私たちも以前に分子実体を報告した Sidekick と呼ばれるタンパク質は、ショウジョウバエ上皮組織の三細胞結合点に局在し、細胞結合性を維持したまま新しい細胞接着の形成を促進することで、形態形成に必要な集団細胞の方向性ある流動性を生成します（Uechi and Kuranaga, Dev Cell, 2019）。しかし、Sidekick がどのように観察されたような分子動態や機能を生成しているのかは不明でした。三細胞結合点という限局した場への分布から、私たちは細胞内相分離の関与を仮説立てました。

2. 研究手法・成果

Sidekick は、細胞間接着を直接的に形成する細胞外ドメインに、膜貫通ドメインと細胞内ドメインが連結した分子構造をとります。細胞内ドメインのリコンビナントタンパク質（遺伝子組換え技術を用いて人工的に生産される組み換えタンパク質）を精製したところ、試験管内で相分離して液滴様の分子集合体を形成しました。そこで相分離する性質に変化を与えたいいくつかの Sidekick 変異体をショウジョウバエに内在的に導入（本来野生型の Sidekick がコードされるゲノム領域から、代わりに変異体がコードされるようにした）したところ、変異体の相分離する能力と三細胞結合点への局在に相関が観察されました。従来の細胞外ドメインを介した相互作用に加えて細胞内ドメインの相分離が協調的に、接着分子の三細胞結合点への特異な局在に寄与していることが示唆されました。

相分離により生じた液滴様構造は構成する生体高分子の性質に応じて、液体のように分子流動性の高いものからゲルのように低いものまで、多様な物性を示します。Sidekick 細胞内ドメインの液滴様構造を顕微鏡手法により解析したところ、ゲルのような比較的流動性の低い物性を示すことがわかりました。そこで、相分離はするが分子流動性の上昇した（より液体のように振る舞う）Sidekick 変異体を同定し、これをショウジョウバエに内在的に導入したところ、形態形成のような動的な場において、Sidekick の三細胞結合点への頑強な局在が損なわれました。加えて、Sidekick を目指して集積してくるミオシンなど力を生成・制御する分子の局在に異常をきたすこと、結果 Sidekick の生理機能である、新しい細胞接着形成して組織の流動性を生み出すことに不全が生じることがわかりました。よって、Sidekick が細胞内相分離によりゲル様の構造をとることで、形態形成における適切な分子分布と上皮細胞の集団としての運動の確立に寄与していることが示唆されました。タンパク質の相分離が個々の細胞内部の機能だけでなく、多細胞のスケールにおける協調したダイナミクスをも制御していることを示した一例となります。

3. 波及効果、今後の予定

細胞接着分子の物性が形態形成に関与することを示したことで、この物性を調節することで組織の形作りや動きを操作する新たな手法への展開が考えられます。また、分子の実体だけでなくその細胞内存在様式を反映した分子集合としての状態を明らかとしていくとことで、状態を標的とした細胞操作技術や治療法確立への発展が期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費助成事業 (JP23K19361, JP24K09448, JP24H01344, JP21H05255, 24H00564)、科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) (JPMJCR1852)、AMED ムーンショット (25zf0127001s1105)、上原記念生命科学財団、三菱財団、内藤記念科学振興財団、武田科学振興財団の支援を受けて実施されました。

<研究者のコメント>

細胞内相分離は、細胞内や組織内における生体高分子の振る舞いを記述する、比較的新しく発見された現象です。生体内にどのような分子が存在するかはよく分かってきましたが、それらを混ぜても生物はまだ創れないことを鑑みるに、分子の生体内における状態も理解することが重要です。細胞内相分離のような、生体分子が細胞内の環境で創発的に示す動態を追究することで、生命の本質に少しでも近づけるのではないかと思い研究しています。

<論文タイトルと著者>

タイトル：A conserved motif tunes Sidekick condensate dynamics to control tricellular junction recruitment during epithelial remodeling (Sidekick の保存されたモチーフがコンデンセートの動態を調節し、上皮リモデリングにおける三細胞結合点への局在を制御する)

著者：Hiroyuki Uechi, Daxiao Sun, Yuki Saeki, Tetsuya Hiraiwa, Alf Honigmann, Anthony A Hyman, Erina Kuranaga

掲載誌：Cell Reports DOI：10.1016/j.celrep.2026.117336