

報道解禁日時

新聞：2月17日（金）朝刊

テレビ・新聞・WEB：午前2時



国立大学法人山梨大学

プレスリリース

プレスリリース

2017年2月16日

報道機関各位

山梨大学

動物の複雑な体の構造を作り出す 最初のきっかけとなる現象を解明

受精卵の表層細胞の拡張によって卵内全体の形態形成運動がスタートすることを生物学と物理学の手法を合わせたアプローチによって発見

本学の 森田 仁 特任助教（大学院総合研究部医学教育センター発生生物学研究室）は、脊椎動物のモデルとして広く研究に利用されているゼブラフィッシュの受精卵（胚）において、将来の体の基本構造を作り出す原腸形成運動が胚表面にある細胞層の拡張という物理的な現象に端を発して引き起こされることを、生物学的な実験と物理学的なモデル化及びシミュレーションを合わせた研究手法によって明らかにしました。

本研究成果は、米国時間2月16日正午（午後0時）に米国学術誌 *Developmental Cell* にオンライン掲載されます。（掲載 URL：<http://www.cell.com/developmental-cell/home>）

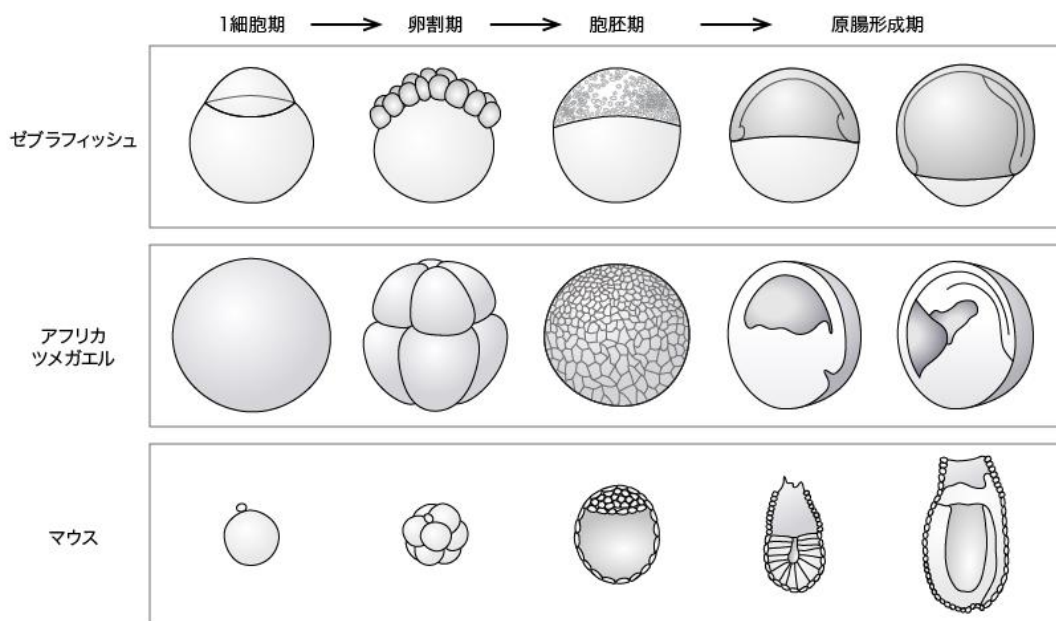
本研究の社会的意義

今回の研究成果によって、組織の物理的な特性の変化が生物の形態形成運動に大きく寄与していることがわかりました。同様のことがヒトの器官形成時にも起こっている可能性があり、今後、組織に物理的特性の変化をもたらす分子メカニズムや物理的特性の変化から形態形成運動につながる作用機序の詳細を解明することによって、再生医療でヒトの組織や器官を人工的に構築する際に効率的な手法を考案するための一助になることが期待されます。

本研究の背景

ヒトや鳥、魚を含めた脊椎動物が成長する過程で、最も初期の頃に起こる現象として「原腸形成」という現象があります。原腸形成は受精卵（胚）が卵割期を経て十分細かく分裂した細胞を沢山持つようになってから起こる現象で、その時期にその後の腸管や脳や筋肉などの様々な組織になる細胞の大まかな配置が決定されるという重要な現象です。これは、細くなった細胞が部分的に集団を形成しながら秩序立った様式で胚の中を移動したり、個々の細胞が形を変えたりすることで複雑な層構造を作り異なる組織が分けられることで可能になっています（図1）。

（図1）脊椎動物の初期発生（模式図）

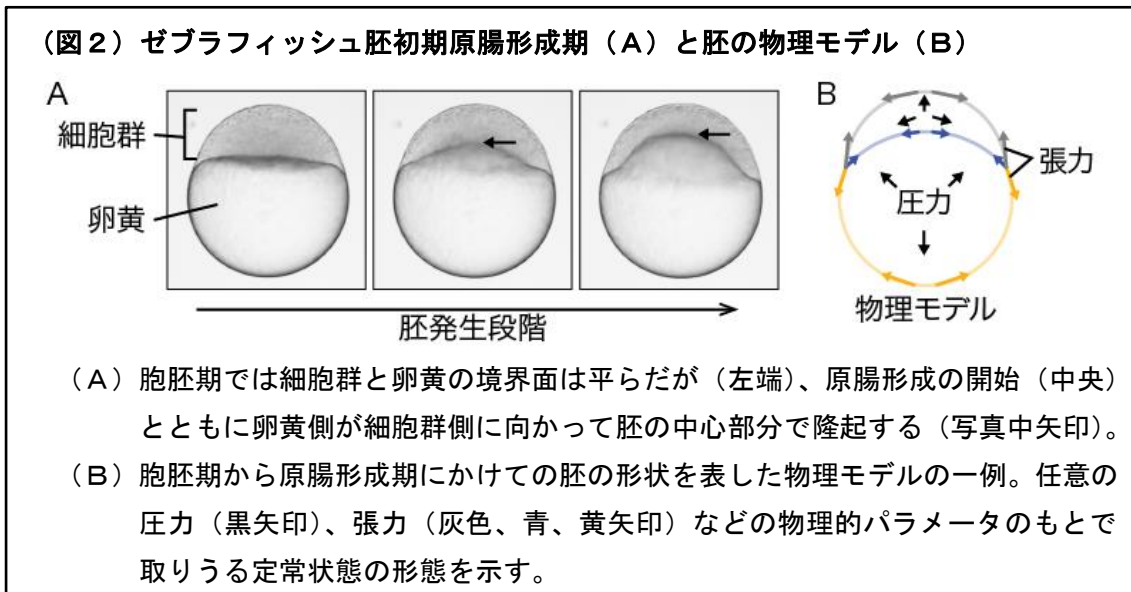


モデル脊椎動物のゼブラフィッシュ、アフリカツメガエル、マウスの胚の受精直後（1細胞期）から原腸形成期を示した模式図。卵割期を経て胞胚期で細胞が十分に小さくなった後、原腸形成期が始まる。原腸形成期には細胞が胚内を移動し、複雑な層構造を形成する。

原腸形成はそのような特徴的な現象であることから、数十年前から多くの研究者によって様々な観点から調べられてきましたが、そもそもこの現象がどのようなきっかけを元にして起こるのかは分かっていませんでした。そこで今回私たちの研究グループは、原腸形成を引き起こすきっかけが何であるかを明らかにするため、モデル動物として広く用いられている熱帯魚の一種であるゼブラフィッシュの胚を対象にして、生物学的な解析だけでなく物理学的な手法も取り入れた学際的なアプローチによって研究を行いました。

方法と結果

- ① 高性能顕微鏡を用いて胚の発生過程を数時間に渡ってコマ撮り撮影し（図2左）、撮影した画像から形態変化する胚組織の形状を独自の半自動化プログラムを用いて計測することで、長時間の発生過程の胚の形状を数値として定量的に示すことを可能にしました。
- ② 実際の胚の形態を元に、物理的要素（圧力、張力、体積、表面積）を用いて構築した胚の形状を模した物理モデル（図2右）から、原腸形成開始期の胚では細胞群側の張力が卵黄側の張力よりも相対的に低くなることが予想されました。



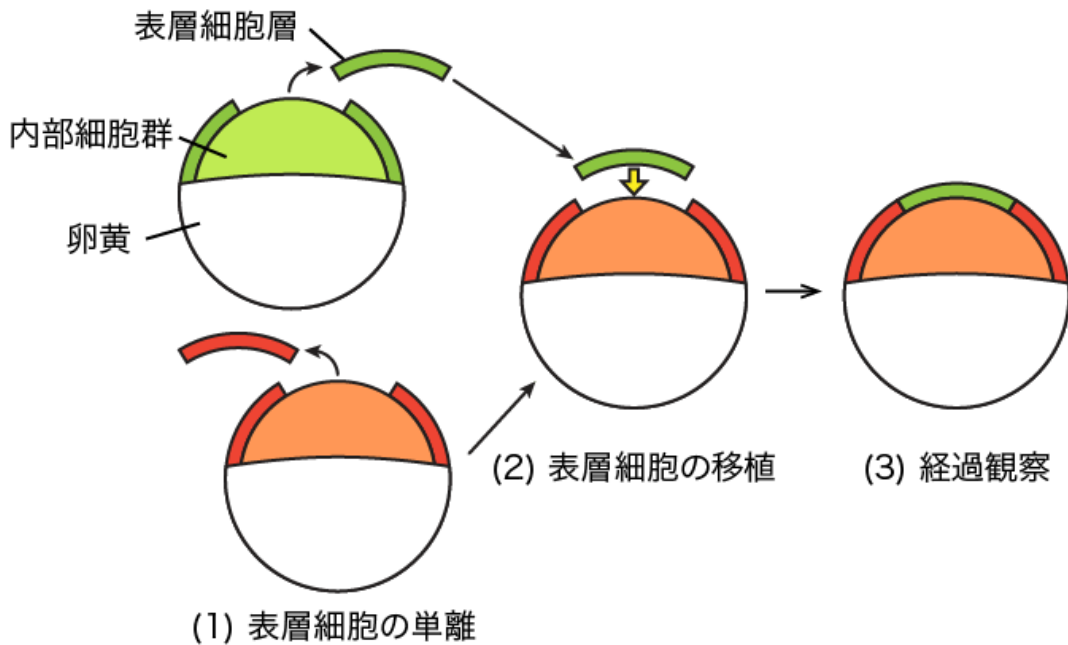
- ③ 胚を人為的に一定量圧縮した時の形状から張力を計算することによって、物理モデルから予想されたのと同様な張力の差が実際の胚の細胞群と卵黄の間に存在することが分かりました。
- ④ 物理モデルと①の実験データの比較に加え、胚内の細胞形態や細胞骨格分子の細胞内局在の詳細な観察・計測から、表層細胞における張力変化が原腸形成開始期の胚の形態変化に重要であることが示唆されました。
- ⑤ 表層細胞のみを異なる胚の間で移植する新規の実験手法を開発し、正常胚と卵黄隆起不全胚の間で表層細胞を移植することによって、原腸形成の開始には表層細胞の表面積が拡張することが必要であることを実験的に証明することができました。（図3-5）

報道解禁日時

新聞：2月17日（金）朝刊

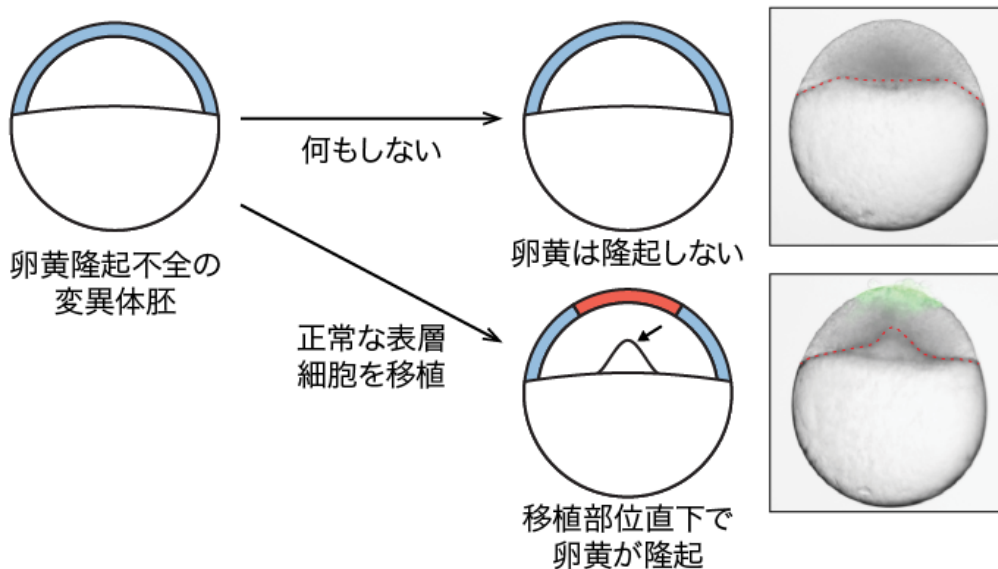
テレビ・新聞・WEB：午前2時

(図3) 表層細胞移植実験の手順



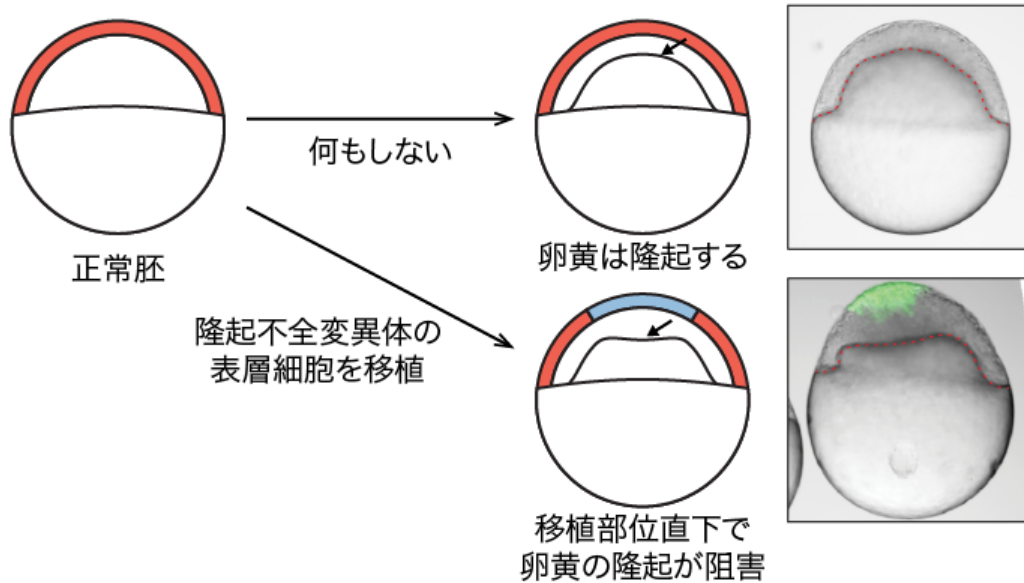
異なる色素で着色した2つの胚（ここでは緑と赤）の間で、一方の胚から単離した表層細胞（1）をもう一方の胚の表層部分に移植し（2）、移植による影響を観察する（3）。図中の表層細胞層は、強調するために意図的に分厚く描かれている。

(図4) 表層細胞移植実験1 - 卵黄隆起不全胚への移植



卵黄隆起不全の変異体胚では、何もしないと卵黄は隆起しないが（上段）、正常胚から単離した正常な表層細胞を移植すると変異体胚で卵黄の隆起が引き起こされた（下段、赤色部分が移植された正常な表層細胞）。右端写真中、赤点線は卵黄と細胞群の境界を、緑色の部分は移植された表層細胞を示す。

(図5) 表層細胞移植実験2 - 正常胚への移植

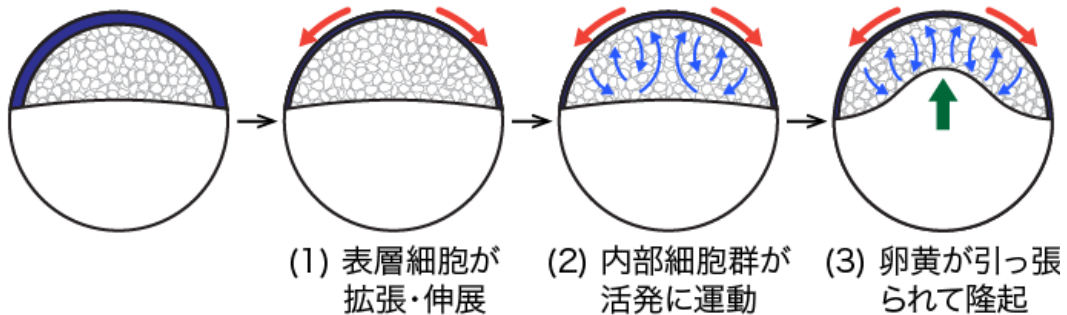


正常胚では通常、卵黄が隆起するが（上段）、隆起不全胚から単離した表層細胞を移植すると正常な卵黄の隆起が部分的に阻害された（下段、青色部分が移植された変異体由来の表層細胞）。右端写真中、赤点線は卵黄と細胞群の境界を、緑色の部分は移植された表層細胞を示す。

今回の発見

- ① 原腸形成開始期の胚の形態変化には、胚内の物理的要素の変化が大きく寄与していることが分かりました。
- ② 胚の表層細胞が拡張し、その張力が卵黄側よりも相対的に低くなることで、原腸形成の開始に必要なことが分かりました。（図6）

(図6) 本研究から考えられる原腸形成期開始のモデル



まず表層細胞が拡張・伸展し（1、オレンジ矢印）、その後内部細胞群が活発に運動し始める（2、青矢印）。それらの形態形成運動によって最終的に卵黄が引っ張られるようにして隆起する（3、緑矢印）。

報道解禁日時

新聞：2月17日（金）朝刊

テレビ・新聞・WEB：午前2時

用語説明

- ①原腸形成：多くの動物種の発生段階において最も初期に起こる形態形成運動の一つであり、胚の内部で細胞の移動や形態変化が起こることによって、表皮や内蔵などの将来の器官を形成するための原基となる胚葉と呼ばれる層構造が形成される発生過程。
- ②表層細胞：胚内部を外部環境と区別する特殊なバリア構造をもった層状の細胞群。ゼブラフィッシュ胚の場合は1層（1細胞分の層）だけから成っており、原腸形成が開始する前には既に胚表面に形成されている。
- ③細胞骨格分子：細胞内に存在し線維状に重合することによって細胞の形態や強度、移動能などを制御するタンパク質分子。代表的なものにアクチン、微小管、中間系フィラメントがある。

研究助成

この研究は、上原記念科学生命科学財団ポストドクトラルフェローシップと、日本学術振興会海外特別研究員制度による助成を受けて行われました。

論文情報

掲載雑誌名：Developmental Cell

掲載予定日時：（米国東部時間）2017年2月16日正午（午後0時）※オンライン

論文タイトル：

「The physical basis of coordinated tissue spreading in zebrafish gastrulation」

著者：

Hitoshi Morita, Silvia Grigolon, Martin Bock, S.F. Gabriel Krens, Guillaume Salbreux and Carl-Philipp Heisenberg

【お問い合わせ先】

（研究に関すること）山梨大学医学部医学教育センター 特任助教 森田 仁

TEL：055-273-9365 E-mail：moritah@yamanashi.ac.jp

（広報に関すること）山梨大学総務部総務課広報企画室

TEL：055-220-8005 E-mail：koho@yamanashi.ac.jp