

うずまき管の伸長を司る分子活性と細胞群の波を発見

—綱引きによる細胞群の流れと臓器の成長—

概要

京都大学大学院生命科学研究科 石井衛 修士課程学生、松田道行 同教授、同白眉センター 平島剛志 特定准教授らの研究グループは、京都先端科学大学健康医療学部 楯谷智子 教授と共同で、マウス内耳のうずまき管の発生に重要な「分子活性と細胞集団運動の波」を発見しました。

ヒトやマウスの内耳には、うずまき管と呼ばれるかたつむり状の聴覚器官が存在しますが、その形作りの仕組みには謎が残されていました。私たちは、マウスのうずまき管を生体外で培養し、管組織の奥深くに位置する細胞や分子の動きを顕微鏡観察する新たな手法を開発しました。その結果、細胞の情報伝達に重要な ERK と呼ばれるタンパク質がうずまき管頂端部から基部へ波のように伝播すること、また同時に、管の基部から頂端部にかけて細胞が集団移動することを明らかにしました。さらに、数理モデル解析と実験により、ERK 活性と細胞集団運動の波が隣の細胞同士の引っ張り合いを介して作られることを提唱しました。本研究成果は、多細胞の物理学的視点から臓器の形作り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、2021年3月5日にオープンアクセス国際学術誌「eLife」にオンライン掲載されました。



1. 背景

聴覚器官である耳は、外耳・中耳・内耳の3つの部分からなり、そのうち内耳にはうずまき管と呼ばれる蝸牛（カタツムリ）状の器官が存在します。これまでの研究では、うずまき構造が聴覚機能に重要であることが示唆され、その形作りに必要な遺伝子がいくつか特定されてきました。しかし、細胞たちがどのようにしてうずまき状の形をつくりあげるのか？といった問いには未解明な点が数多く残されていました。

そこで私たちは、内耳発生の専門家である楯谷智子教授（京都先端科学大学 健康医療学部 言語聴覚学科）とともに、新たに「発生過程のうずまき管における細胞や分子の働きを可視化する」プロジェクトを立ち上げました。

2. 研究手法・成果

過去の研究では、不透明な軟骨の殻を全て取り除き、さらにうずまき管の一部を切り出し顕微鏡観察に適した条件下で生体外培養する手法がとられていました。しかし、軟骨の殻を全て取り除いてしまうと、その過程でうずまき管を傷つけてしまうことなどから、うずまき管が十分に成長しないという問題がありました。そこで私たちは、うずまき管頂端部周囲の殻のみを剥がし、ほとんど殻を傷つけることなく成長するうずまき管の細胞を顕微鏡観察する手法を確立しました（図1）。また、過去の研究報告を参考に、細胞の情報伝達に重要な ERK と呼ばれるタンパク質に注目し、細胞内の ERK 活性を可視化しました。その結果、ERK の活性がうずまき管頂端部から基部へ波のように伝播すること、また同時に、管の基部から頂端部にかけて細胞が集団移動することを明らかにし、さらに数理モデル解析と実験により、ERK 活性と細胞集団運動の波が隣の細胞同士の間を介して作られることを示しました。

これは以前私たちが、培養細胞を用いて詳細に明らかにした力学－生化学連成機構と整合します（2020, Hino et al., *Developmental Cell*; 2020, Boockvar et al., *Nature Physics*）。細胞間を伝わる ERK 活性の波は、成体マウスの皮膚における創傷治癒（2015, Hiratsuka et al., *eLife*）、ショウジョウバエの気管形成（2018, Ogura et al., *Developmental Cell*）、ゼブラフィッシュのヒレ再生時の骨芽細胞（2021, De Simone et al., *Nature*）において観察されています。本研究では世界で初めてマウス発生時における管組織の形作りに ERK 活性の波が関与することが示されました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究により、うずまき管の形作りに関する細胞集団の協調的な運動やそれを創り出す細胞の力学－生化学連成機構が明らかとなりました。この機構は、マウスのうずまき管だけでなく、他の臓器組織の形作りの基礎原理となる可能性があり、さらなる理解が求められます。また、形作りの機構を明らかにすることは、多能性幹細胞を用いて誘導されるうずまき管の原基（オルガノイド）の成型や設計の基盤となることから、生命科学のみならず再生医療分野への波及が期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

日本学術振興会 科学研究費(17KT0107 および 19H00993) および科学技術振興機構(PRESTO JPMJPR1949 および CREST JPMJCR1654) の支援を受けて実施されました。京都先端科学大学（京都市）との共同研究です。

<研究者のコメント>

私たちは自然界に存在するパターンが自発的に作られる仕組みに興味があります。螺旋状に形作られるうずまき管の研究を始めた動機は「おもしろそうだから」の一言につきます。筆頭著者の石井は学部3回生から実験を進め、専門家である楯谷の助言を驚くべきスピードで吸収し、さらに新しい実験系を確立しました。本研究成果は石井の「おもしろい」卒業研究の内容を基にしたものです。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Retrograde ERK activation waves drive base-to-apex multicellular flow in murine cochlear duct morphogenesis (マウス蝸牛管の形態形成において ERK 活性波は管先端への細胞群流れを引き起こす)

著者：Mamoru Ishii, Tomoko Tateya, Michiyuki Matsuda, Tsuyoshi Hirashima

掲載誌：eLife DOI：10.7554/eLife.61092

<参考図表>

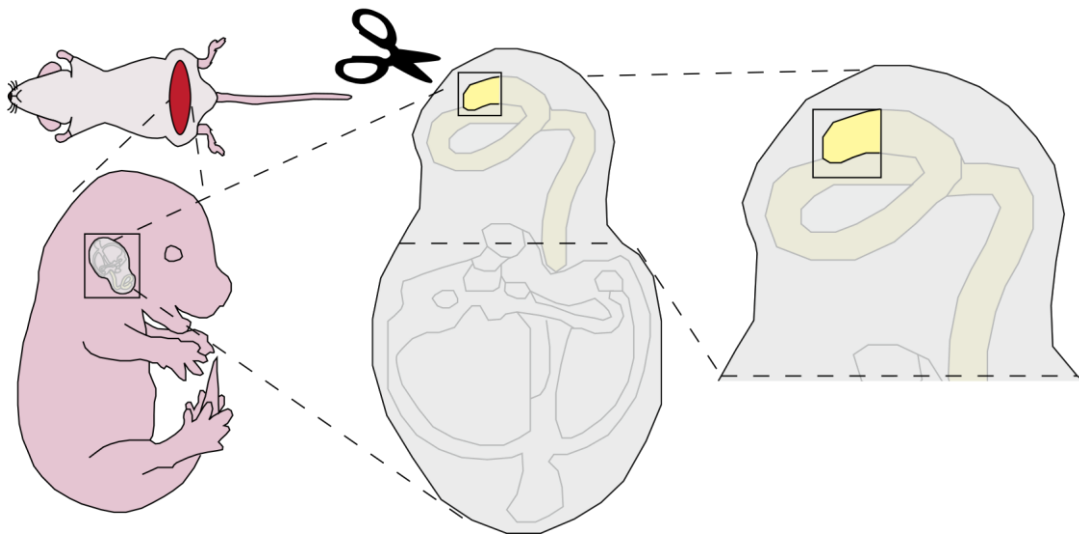


図1：うずまき管の顕微鏡観察に適したマウス胎仔の内耳の処理