

多細胞構築研究室

澤齊教授

伊原伸治助教

多種多様な細胞を秩序正しく作り出す機構の研究

<http://www.nig.ac.jp/labs/MultiOrg/Multicellular/Home.html>

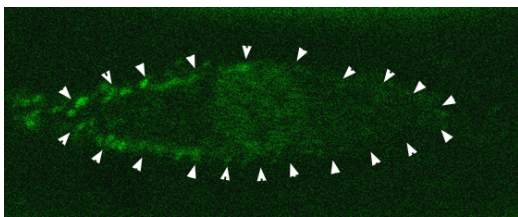
生物の発生の際、幹細胞は分裂しながら多種多様な細胞を作り出しながら複雑な器官を作り出します。この過程において、細胞系譜すなわち分裂のタイミング、回数、方向そしてできた細胞の運命は高度に制御されています。しかし、高等動物においては、この過程を生体内でにおいて詳細に調べるのは困難です。線虫 *C. elegans* は体が透明で、スライドガラスの上で生育できるので、実際の発生過程で細胞系譜を直接観察することができます。受精卵から成虫までの全細胞系譜が明らかにされており、個体差がほとんどありません。私たちは、*C. elegans* をモデルとして用い、細胞系譜を制御している普遍的原理を明らかにしていきます。

非対称細胞分裂機構

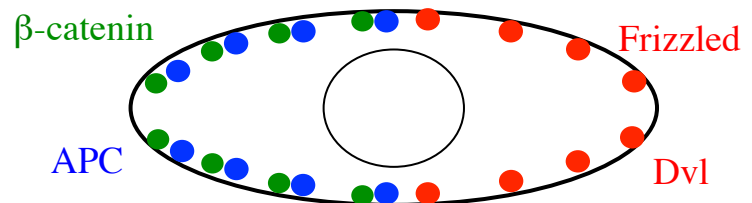
ひとつの細胞の分裂によって生まれた二つの娘細胞が異なる形態、運命(その後どのような細胞になるか作るか)を持っている場合、その分裂を非対称分裂と呼びます。例えば様々な幹細胞は非対称分裂を繰り返し、幹細胞自身と分化した細胞を作ることによって、幹細胞を維持すると考えられています。細胞系譜を簡単に観察できる *C. elegans* は非対称分裂の研究に適しています。

私たちは線虫の多くの細胞の非対称分裂が新規のWntシグナル経路によって制御されていることを明らかにしています。細胞分裂の際、βカテンンなど様々なタンパクが細胞内で非対称に局在していることを発見しています。

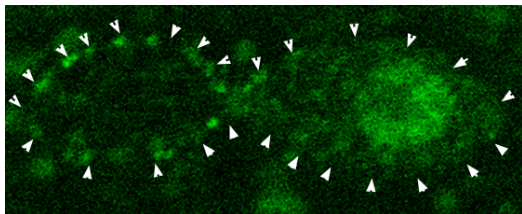
分裂前の母細胞



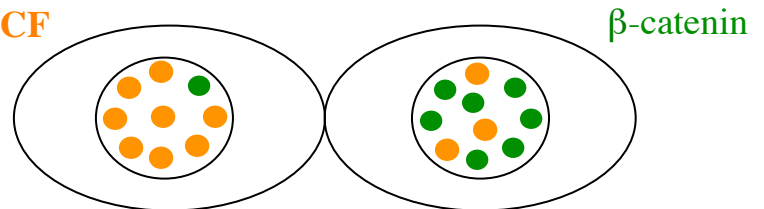
βカテンン::GFP



分裂後の娘細胞



TCF



どのような機構でこのような局在が制御されているのかまだわかりません。βカテンンの局在に異常を示す新規変異体を数多く同定しており、その原因遺伝子の機能を調べることや、βカテンンなどの細胞内動態を観察することで非対称分裂機構を解明します。

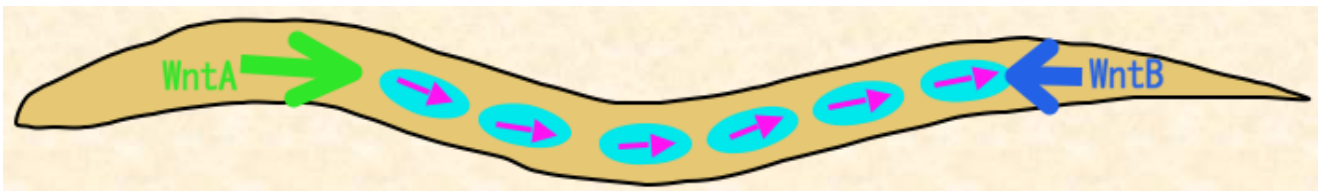
多細胞構築研究室

表皮幹細胞の極性方向を同調させる機構

*C. elegans*においてはほとんどの細胞が同様のWntシグナル機構によって非対称に分裂します。ほとんどの場合細胞は前後方向に分裂し、 β カテニンは後ろの娘細胞核に蓄積します。つまり、ほとんどの細胞は同じ方向に極性化しています。細胞集団が同じ極性を持つ現象は他の生物でもパターン形成や形態形成に重要な働きをしていることが知られていますが、どのようにして個々の細胞の極性の方向が決定されるかどの生物でも明らかになっていません。

私たちは線虫の側面にある表皮幹細胞に注目し、その極性の方向を制御する機構を研究しています。これまでに極性が体の前方あるいは後方で発現している複数のWntによって制御されていることを明らかにしています。これらのWntがないと幹細胞は極性化しますがその方向が異常になります。不思議なことに個々の幹細胞はWntが前方から来ても、後方から来ても、Wnt発現細胞から遠くても近くても同じ方向に極性化されます。

細胞はWntが来る方向をどのように認識するのでしょうか？またはそれ以外に方向を知る機構があるのでしょうか？RNAiによるゲノムワイドスクリーニングにより、幹細胞の数や配置に異常をもたらす数多くの遺伝子を同定しており、それらの働きを明らかにすることで、この問題にせまります。



主な発表論文

- Ihara S., et al. Nature Cell Biology (in press)
- Arata et al. Development 137, 3337-3345 (2010)
- Shibata et al. Development 137, 1045-1053 (2010)
- Mizumoto & Sawa Trends in Cell Biology 17, 465-473 (2007)
- Mizumoto & Sawa Developmental Cell 12, 287-299(2007)
- Arata et al. Developmental Cell 11, 105-115 (2006)
- Goldstein et al. Developmental Cell 10, 391-396(2006)
- Takeshita and Sawa Genes & Dev. 19, 1743-1748 (2005)