

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 細胞内パターンニングによる組織構築

2. 研究代表者名： 広海 健 (情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 教授)

### 3. 研究概要

目的： 細胞「内」のパターンニング現象に着目し、この現象に基づく器官構築の新しい原理を探求する。

方法： 細胞内パターンニングの解析系として軸索や樹状突起などの長い細胞突起を持つ神経細胞を取り上げ、ショウジョウバエ、線虫、マウスの実験系を用いて突起の特定の区画や場所に分子を局在させる分子機構やその器官構築における意義を解析する。

結果： 神経細胞は細胞自立的に軸索を区画化し、特定の区画に膜タンパク質を集積できることを発見した。このようなパターンニング能力は神経回路形成に寄与している可能性が高い。

### 4. 中間評価結果

#### 4 - 1. 研究の進捗状況と今後の見込み

一般に細胞の発生分化再生に関する研究は、細胞を一つの単位としてその発生分化の段階における変化を研究するものであるが、本研究はそこで重要な組織や器官のパターンニングには個々の細胞内の区画化とパターンニングが重要であるという新しい概念を提唱して証明しようとするものである。本研究はショウジョウバエの神経細胞が正しい標的にまで到達するために要所におかれているシグナル分子の局在が、単にそこにある細胞で合成されているというのではなく、特定の細胞の特定の区画にトラップされて局在することの発見に始まった独自性の高いユニークなものである。新しい概念の提唱を含む新規の研究であるために、これまでの研究成果は現象論的な解析にとどまっている。しかし、細胞内パターンニング概念の重要性と、研究代表者がショウジョウバエ・線虫などの分子生物学技術を高度に適用し得る実験系を用いている長所を生かすことによって、今後のユニークな研究展開が期待される。

#### 4 - 2. 研究成果の現状と今後の見込み

これまでの成果としては、ショウジョウバエ神経細胞の初代培養系で、周囲の環境が異なるにも関わらず細胞自律的に数多くの細胞膜内分子が軸索などの特定の部分にのみ局在していることを示している。このことだけではその生物学的意味がまだ明らかではないが、細胞の形態形成や軸索走行などが周囲の環境で二次的に決まっていくという考え方が強い発生生物学の分野に、特定の分化を遂げて細胞内分子パターンニングが起きるのに周囲の

環境よりも細胞自律的メカニズムが重要な部分があることを示した意義は大きい。今後は細胞内パターンングの分子機構を明らかにするために、関連分子の分子機能に関するオーソドックスな研究を進めることが望まれる。また最近の研究の発展で、ショウジョウバエ神経細胞で同じシグナル分子に関する反応性が軸索伸長の段階によって異なることを、Robo遺伝子の突然変異体の解析から示した成果が注目される。これも軸索伸長の段階、体節境界を越えたときの細胞内パターンングの変化などが関わっていることが考えられ、そのメカニズムの解明が期待される。

#### 4 - 3 . 今後の研究に向けて

本研究計画は他の研究計画に比べて、これまでの研究の追従型ではないユニークな独自の視点から研究を展開しようとしている。半面、お手本となるような世界の同じような研究が少ないという意味で、どれだけの成果が期待されているのかいまひとつ明確でない。これは、長所とも言えるが研究遂行上短所ともなりうる。中間発表の段階ではまだ細胞内パターンングを決める分子の機能に関して解析が進められていないが、これら既存の概念からも分かりやすいアプローチも含めて進めていくことが良いのではないかと。とくにショウジョウバエのように遺伝子導入を高効率に行える実験系であれば、可能であろう。現在の共同研究体制は個々に独立性が高いように見えるが、代表者の研究目的達成に向けた役割分担などの出来る体制づくりも必要であろう。

#### 4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

本研究は新しいコンセプトから始まっている故に当分はきわめて基礎細胞生物学的な実験研究が必要である。しかし、パターンングに着目しつつ、その器官構築における意義を明らかにすることを目標にしており、本研究の戦略目標に適合している。また、移植医療においても、幹細胞などから神経細胞などを分化させて正しく機能させるためには、単に細胞の環境を考えたり増殖や分化の因子を研究するだけでは不十分であり、本研究のような細胞内分子局在の正常な再現を必要とするはずで、このような基礎的な研究が将来の応用につながることを期待される。

#### 4 - 5 . 総合的評価

本研究計画は他の研究計画に比べて独自性が高く、いわゆる常道的な研究の枠を越えようとしている。この点を高く評価する意見もあるが、一方で十分な戦略が練られているかを心配する意見もあり、アドバイザーの評価意見がかなり分かれた。これまでの研究ではショウジョウバエの神経発生生物学の技術を生かして突然変異体と遺伝子産物の可視化を武器としてすすめているが、今後は遺伝子産物間の相互作用の分子レベルの解析などより標準的な解析を地道に進めて、細胞内パターンングの概念をオーソドックスな考え方と融合していく努力が必要であろう。