

2023 年度年次報告書

多細胞間での時空間的相互作用の理解を目指した定量的解析基盤の創出

2020 年度採択研究代表者

森下 喜弘

理化学研究所 生命機能科学研究センター

チームリーダー

組織変形動態解析を起点とした種間・器官間で保存された形態形成則の解明

主たる共同研究者:

鈴木 賢一 (自然科学研究機構 基礎生物学研究所 特任准教授)

研究成果の概要

組織変形動態は器官形態形成機構解明のための最重要情報である。本研究では、組織変形動態の定量解析を起点に、種間、器官間、発生・再生間で共通する形態形成則の解明を目的に、以下の課題に取り組む。(1)器官形態形成過程における組織変形動態と時空間トランスクリプトーム情報を統合するための新規数理手法開発、(2)相同器官の組織変形・遺伝子発現動態の種間普遍性の検証、(3)異なる器官を構成する上皮組織に共通する形態形成則の解明、(4)両生類四肢発生・再生間での組織変形・遺伝子発現動態の共通性・相違性の解明と無尾両生類成体四肢再生能の回復の実現。以下、各課題の進捗状況を述べる。課題(1)に関しては、組織変形動態データと空間トランスクリプトームを統合解析するための数理的手法開発が順調に進んでいる(詳細は未発表のため省略)。課題(2)に関しては、大きさや発生時間の異なる種間の組織変形動態を定量的に比較するための新規時空座標を定義し、動態保存性、新規スケーリング則に関する研究結果が国際誌である *Nature Communications* に採択された¹⁾。課題(3)に関しては、昨年度の成果 [Ohtsuka et al., *Science Advances* (2022)] である単眼症発症機構を例にした SHH シグナルの新規機能(細胞力覚を通じた極性制御)の発見に基づき、同様の仕組みが他の臓器形成過程でも利用、保存されているか、形態形成機構の器官間普遍性の研究を進め、ポジティブな結果が得られてきている。課題(4)に関しては、hoxc12/hoxc13 遺伝子がツメガエルの四肢再生過程において発生プログラム再起動のための重要な制御因子であることを発見し、再生能の低い成体の再生能の部分的向上に成功した成果が国際誌 *Nature Communications* に掲載された²⁾。加えて、本課題における中心的な実験動物であるアフリカツメガエルにおいて、CRISPR-Cas9 を用いた新規トランスジェニック法を確立に成功し、時空間的に外来遺伝子の発現制御が可能なシステムを構築した。この成果は国際誌である *Developmental Biology* と *STAR Protocols* に掲載された^{3,4)}。さらに、先天的形成不全になっているイベリアトゲイモリの後肢が、切断による再生により完全回復することを発見し(超再生現象と呼ぶ)、結果が国際誌 *Proc Natl Acad Sci USA* に掲載された⁵⁾。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Y. Morishita, S.-W. Lee, T. Suzuki, H. Yokoyama, Y. Kamei, K. Tamura, A. Kawasumi-Kita, “An archetype and scaling of developmental tissue dynamics across species” *Nat. Commun.* 14:8199 (2023)
- 2) A. Kawasumi-Kita, S.-W. Lee, D. Ohtsuka, K. Niimi, Y. Asakura, K. Kitajima, Y. Sakane, K. Tamura, H. Ochi, K. T. Suzuki, Y. Morishita, “hoxc12/c13 as key regulators for rebooting the developmental program in *Xenopus* limb regeneration” *Nat. Commun.* 15: 3340 (2024)
- 3) M. Mochii, K. Akizuki, H. Ossaka, N. Kagawa, Y. Umesono, K. T. Suzuki, “A CRISPR-Cas9-mediated versatile method for targeted integration of a fluorescent protein gene to visualize endogenous gene expression in *Xenopus laevis*”, *Dev Biol.* 506: 42-51 (2023)
- 4) Y. Shibata, A. Okumura, M. Mochii, K. T. Suzuki, “Protocols for transgenesis at a safe harbor site in the *Xenopus laevis* genome using CRISPR-Cas9”, *STAR Protocols* 4: 15 (2023)
- 5) M. Suzuki, A. Okumura, A. Chihara, Y. Shibata, T. Endo, M. Teramoto, K. Agata, M. Bronner, K. T. Suzuki, “Fgf10 mutant newts regenerate normal hindlimbs despite severe developmental defects”, *Proc Natl Acad Sci USA* 121: e2314911121 (2024)