

生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出
平成24年度採択研究代表者

H26 年度 実績報告書

近藤 滋

大阪大学大学院生命機能研究科
教授

動物の形態形成の分子メカニズムの探求と形を操る技術の創出

§ 1. 研究実施体制

(1) 近藤グループ

- ① 研究代表者: 近藤 滋 (大阪大学大学院生命機能研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・皮膚模様の系での形成原理の詳細な解明
 - ・骨の形成に模様形成と同様の原理が働いている事の証明
 - ・骨(臓器・器官)の形態を制御する技術の創出

(2) 小椋グループ

- ① 主たる共同研究者: 小椋 利彦 (東北大学加齢医学研究所、教授)
- ② 研究項目
 - ・骨芽/破骨細胞の解析
 - ・変異マウスの解析
 - ・鉄ナノ粒子による力学制御
 - ・力学刺激への反応

§ 2. 研究実施の概要

模様形成に関して

- 1) 既に Turing の原理に合致する細胞間相互作用を実験により確認しているが、理論から予想されていた「拡散」が存在しなかったため、実験事実即ち数理モデルの改変が求められた。そこで、距離の効果に関する自由度が高い、1変数のモデル (kondo model: 2014 年の数理生物学国際会議で発表) を新たに提案した。このモデルは、どの様な種類の細胞間相互作用にも適用可能であるため、多くの生命現象に利用できる拡張型の Turing model である。これにより、crest における模様形成の仕事はひとまず完成とする。(担当者: 近藤、濱田)

骨の形態形成に関して

- 2) ゼブラフィッシュの脊椎が短縮する変異 (stp) の原因がコネキシン43遺伝子であることが前年までに解っていたが、同じ遺伝子の別変異 (sf) が尾ヒレのみの短縮を起こすことと一見矛盾していた。この原因を解明するため、コネキシン43の電気生理的性質を調べた結果、コネキシンの2つの機能のうち、s t p はヘミチャンネル機能が、sf はギャップジャンクション機能が阻害されていることが解った。ヘミチャンネルは力学的な刺激のセンサーとして働く可能性を示唆されている。(担当者: 三須、山中、渡邊)
- 3) 上の結果を受けて、力が脊椎の形を制御する機構の数理モデル作りを進めている。ベースとなる計算手法は最小の材料で最強の構造を設計するための構造最適化計算である。この方法に骨の成長に合わせた性質を付加することで、脊椎の微細な構造を再現できるかどうかを試みている。また、骨にかかる力を操作して骨を変形させ、モデルと現実が一致しているかを確認する実験の準備を進めている。(担当者: 東)
- 4) 骨の形を光で操作できる技術の開発を行っている。まず、パイロット実験として色素細胞特異遺伝子特異的にチャンネルロドプシンを発現させ、光で刺激したところ、模様の変異 (平行縞 > 迷路模様) を誘導できることが明らかになった。この技術を利用し、骨芽細胞、軟骨細胞に光刺激を入れて形態変異を誘導することを目指している。(担当者: 荒巻)
- 5) インビトロの骨組織の構成は重要な最終目標である。そのために①骨細胞に外部からの力を加えるための鉄粒子の導入法の確立、②骨芽細胞を3Dで培養する方法の確立を目指している。①に関しては、ナノサイズのリポソーム内に鉄粒子を封入することで、細胞への導入を可能にした。この技術は、JST を通じて特許申請を行っている。②に関しては細胞毒性が無く、親水性で、伸展刺激には弱い但し圧縮刺激に対する耐性は高い特性を持つマッシュマロゲルを見出し、このゲルに細胞を封入する手法を開発、C2C12 細胞が通常の培養で見せる形態に酷似した様態で維持できることが確認でき、細胞分裂も見られた。今後、疑似骨組織作製の基盤となる。(担当者: 小椋、久保)
- 6) 色素細胞の動態を調べていく研究の、意図しない副産物として、培養中の色素細胞が一方向に回転する現象を発見し、既に論文として報告している。また、海外の研究者との情報交換により、同じ現象がほぼ全ての培養細胞で確認できる。この現象は個々の細胞が自律的に発する「力」が、細胞集団のマクロな秩序を生み出す可能性があると考え、回転と関係した細胞骨格の動態を解析している。(担当者: 山中、久保)

代表的な論文

Yamanaka H & Kondo S, “Rotating pigment cells exhibit an intrinsic chirality”, **Genes to cells**, 2015; 20(1):29-35, 2014 (DOI: 10.1111/gtc.12194)