

2023 年度年次報告書

多細胞システムにおける細胞間相互作用とそのダイナミクス

2021 年度採択研究代表者

戸田 聡

金沢大学 ナノ生命科学研究所

助教

細胞間相互作用の設計による多細胞パターン形成

## 研究成果の概要

本研究は、人工的な細胞間コミュニケーションによって多細胞パターンをデザインする技術を開発し、細胞集団が自発的かつ正確にパターンを形成する仕組みを理解することを目指す。これまでに、モルフォゲンシグナル勾配と細胞接着を連動させることで、勾配状のシグナルから活性がオンとオフの2領域からなる組織パターンを自発的に形成できることを見出した。今年度は領域内共同研究により、数理モデル上でモルフォゲン勾配および細胞接着分子の効果を再現し、両者の連動によるパターン形成メカニズムを実証した。

本研究では、一様な細胞集団からスポットや縞模様が形成される過程を再構成して解析するため、細胞間に膜貫通型リガンドを介した近距離の正のフィードバック回路、および、阻害分子の分泌を誘導する広範囲の負のフィードバック回路を組み合わせた反応拡散回路を構築した。しかし、異なる細胞クローン間でパターン形状のばらつきが大きく、構築した回路が設計通りに機能しているか不明であった。そこで、薬剤によって阻害分子の誘導レベルを操作できる回路を構築し、同一クローンにおいて負のフィードバック強度を変化させたところ、薬剤濃度に応じて多細胞パターンも変化することを確認した。さらに、活性化シグナルと阻害シグナルの拡散速度を推定し、数理モデル上において両者の速度差がパターン形成を十分に誘導できることを確認した。以上の結果から、人工的に構築した細胞間反応拡散回路によりパターン形成を誘導できたと考えられる。

しかし、形成されたパターンの境界が乱雑であったため、より正確なパターンを形成するための培養条件の探索および細胞接着の誘導を検証した。その結果、細胞集団内により明確なスポット様パターンが形成される様子が観察されたため、次年度に、反応拡散回路の再構成系において、毛包パターンのような正確なスポットパターンを形成する十分条件を解明することを目指す。