

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
2019年度採択研究者

2020年度 年次報告書

平島 剛志

京都大学 白眉センター／生命科学研究科
特定准教授

曲率に対する力学応答システムによる分岐形態形成

§ 1. 研究成果の概要

曲率に対する力学応答システムと自律的な組織形態形成の理解に向けて、本年度は主に、上皮細胞間相互作用における「形-カ-シグナル」制御機構と組織形態形成についての研究を進めた。はじめに、「形-カ-シグナル」制御機構を明らかにするために、細胞が受容した力に応答して活性化する細胞外シグナル調節キナーゼ (Extracellular Signal-regulated Kinase) ERK/MAP キナーゼに着目し、培養細胞を用いて ERK シグナル活性応答について調べた。その結果、細胞の圧縮・引張りにより ERK シグナル活性が調節され、さらに ERK 活性がアクチオシンの収縮を介して細胞の力生成を制御することを実験と数理により明らかにした(1-4)。また、マウス胎仔の上皮組織において、基底膜側に凸になる曲がった上皮組織で ERK が著しく活性化し、自律的な形態形成を駆動することを明らかにした。これらの知見をもとに、マウス胎仔肺の分岐形態形成における曲率に対する力学応答システムの解明を進めた。その結果、上皮組織の曲率に応じて細胞外シグナルタンパク質である Fibroblast Growth Factor の上皮細胞への取り込み量が変わり、下流の ERK 活性が制御されること、また、ERK 活性化により細胞頂端側で局所的にアクチン重合が促進され、細胞頂端膜を押し広げることがわかった。これにより、ERK 活性と組織曲率の間に負のフィードバック制御が存在し、上皮組織自律的に分岐形態形成を駆動する可能性を示した。本研究成果は論文として取りまとめ、国際学術誌にて審査中である。得られた成果からさらに研究を進展させ、現在は上皮-間充織細胞間相互作用による形態形成への影響について調べている。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Naoya Hino, Leone Rossetti, Ariadna Marín-Llauradó, Kazuhiro Aoki, Xavier Trepast, Michiyuki Matsuda*, Tsuyoshi Hirashima*
ERK-mediated mechanochemical waves direct collective cell polarization.
Developmental Cell, 53, 6, pp646-660, 2020.
- 2) Daniel Boockchay#, Naoya Hino#, Natalia Ruzickova, Tsuyoshi Hirashima*, Edouard Hannezo*
Theory of mechano-chemical patterning and optimal migration in cell monolayers. Nature Physics, 17, pp267-274, 2021. #equally contributed
- 3) Takuya Yoshida, Michiyuki Matsuda, Tsuyoshi Hirashima*
Incoherent feedforward regulation via Sox9 and ERK underpins mouse tracheal cartilage development. Frontiers in Cell and Developmental Biology, doi: 10.3389/fcell.2020.585640, 2020.
- 4) Mamoru Ishii, Tomoko Tateya, Michiyuki Matsuda, Tsuyoshi Hirashima*
Retrograde ERK activation waves drive base-to-apex multicellular flow in murine cochlear duct morphogenesis. eLife, 10:e61092, 2021.