

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

2021年度 年次報告書

平島 剛志

京都大学 白眉センター
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

組織曲率に対する力学応答システムと自律的な形態形成の理解に向けて、細胞間相互作用が生み出す形力シグナルの連成制御システムについての研究を進めた。前年度までに、培養細胞を用いて、受容する力に応じて細胞外シグナル調節キナーゼ (Extracellular Signal-regulated Kinase: ERK) の活性が制御され、さらに、キナーゼの活性化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見出した。このフィードバック機構が、振動や伝播といった細胞集団のダイナミックな動態を生み出す基本原理であることを実験と数理により明らかにした。これに関連し、マウス胎仔組織での検証を進めるために、生体外組織培養環境下での長時間蛍光ライブイメージング系を確立した。ライブイメージング観察の結果、細胞内のシグナル活性と機械的な力の関連を捉えることができ、組織スケールの曲率形成を駆動する仕組みが明らかとなってきた^{1,2)}。これらの知見をもとに、マウス胎仔肺を用いて分岐形態形成時の組織曲率に対する細胞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 ERK 活性が制御されることを見出した。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で、組織曲率を下げる結果となることがわかった。得られた実験結果を基に、多細胞力学・生化学反応を含む数理モデルを構築し、シミュレーション解析を行った。これらの解析により、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。成果は論文として取りまとめ、国際学術誌に投稿した。また、これまでに得られた知見を2報の総説として発表した^{3,4)}。本課題に関する2件の国際研究集会を開催し、国内外を問わず異分野研究者間での研究交流を深めた。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Mamoru Ishii, Tomoko Tateya, Michiyuki Matsuda, Tsuyoshi Hirashima.
Stalling interkinetic nuclear migration in curved pseudostratified epithelium of developing cochlear duct. *Royal Society Open Science*, 8:211024, 2021.
- 2) Keisho Hirota, Tsuyoshi Hirashima, Kazuki Horikawa, Akihiro Yasoda, Michiyuki Matsuda
C-type natriuretic peptide-induced PKA activation promotes endochondral bone formation in hypertrophic chondrocytes. *Endocrinology*, 163, 3, bqac005, 2022.
- 3) Tsuyoshi Hirashima
Live imaging approach of dynamic multicellular responses in ERK signaling during vertebrate tissue development. *Biochemical Journal*, 479, pp129-143, 2022.
- 4) Tsuyoshi Hirashima
Mechanical feedback control for multicellular tissue size maintenance: a minireview. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, doi: 10.3389/fcell.2021.820391, 2022.