

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

2022 年度
年次報告書

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と、本技術を組織構築技術として応用することを目指す。研究代表者はこれまでに、細胞が蛍光分子 GFP を分泌し、その GFP を細胞表面に結合することにより遺伝子発現を制御する細胞間シグナル伝達モデル「人工モルフォゲン系」を開発した。さらに、この系を 3 次元スフェロイドに導入し、拡散する GFP に対して細胞がどのような遺伝子発現応答を誘導すれば、ばらつきを含む GFP の濃度勾配から、正確な多細胞パターンを形成できるか検証した。その結果、GFP を認識した細胞が細胞接着分子カドヘリンを誘導すると、勾配状のシグナルから活性がオンとオフの 2 領域からなるパターンを形成できることを見出した。このとき、誘導されたカドヘリンは、活性化した細胞を凝集させることでばらつきを解消すると同時に、一定のレベル以上にカドヘリンを発現した細胞が GFP の濃度勾配の中で混ざり合うことで、一様に活性化したドメインを形成することを見出した。以上の結果から、モルフォゲンを受け取った細胞において、接着様式を変化させることが正確なパターン形成条件の1つであると考えられる。

また、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。阻害分子の誘導レベルの異なるクローンを複数樹立したところ、クローンによってはスポット様のパターン形成が観察されたが、クローン間でパターンの形状が大きく異なるものも存在した。そのため現在は、クローンの違いの影響を排除した反応拡散回路を構築し、パターン形成過程の解析を進めている。