



大阪科学・大学記者クラブ 御中

(同時提供先：文部科学記者会、科学記者会)

2024年11月5日

大阪公立大学

## — 生命発生の神秘に迫る — 脊椎動物の体軸伸長に重要な分子機構を解明

### <ポイント>

- ◇小型の熱帯魚ゼブラフィッシュを用いて、体の軸となる脊索<sup>\*1</sup>の形成過程を観察。
- ◇脊索の正常な形成時に排除されるべき分子が残っていると、脊索が上手く形成されないことが明らかに。

### <概要>

ヒトや動物、魚などの生物は、受精卵から細胞分裂を繰り返して成長します。受精卵から体の複雑な形や器官を作り上げるためには、分裂した細胞の適切な場所への移動が必要です。しかし、その仕組みは謎も多く、出生前に生じる身体的な異常の原因求明のためにも、生命発生メカニズムの解明が求められています。

大阪公立大学大学院医学研究科脳神経機能形態学の甲斐 理武講師、近藤 誠教授の研究グループは、分裂した細胞が移動し、体の前後成長の軸となる脊索を形成する際に排除される分子 (PAPC<sup>\*2</sup>) に着目。ゼブラフィッシュの受精卵を用いて、脊索の形成時に PAPC が排除される場合と排除されない場合の、脊索の構造変化を観察しました。その結果、PAPC が排除されない場合では、細胞が適切な場所に移動せず、脊索が上手く形成されないことが分かりました (図1)。また PAPC は、一つ一つの細胞や組織全体が細胞の移動・入れ替わりの際に発揮する力を抑制し、脊索の形成を阻害することが明らかになりました。

本研究成果は、2024年10月28日に国際学術誌「Scientific Reports」のオンライン速報版に掲載されました。



図1 脊索が正常に形成されたゼブラフィッシュ(左)と形成異常が起こったゼブラフィッシュ(右)

### <研究グループのコメント>

研究対象としているゼブラフィッシュ胚が、顕微鏡の下でわずか数時間のうちに体の基本構造を作り変える様子は、何度見ても興味が尽きることはありません。この研究では、体軸の伸長に関わるメカニズムの一端を明らかにすることに挑戦しました。基本的な生命現象の仕組みを解明する研究の面白さが伝われば幸いです。

## <研究の背景>

たった一つの受精卵から多様で複雑な動物の形が作られていく仕組みは謎に満ちており、研究者たちの関心を惹きつけ続けています。動物の形作りの上で重要な役割を果たしているのが、細胞の集団的な移動です。細胞分裂により数を増やした細胞は、集団として一定の様式の運動を行うことで、組織や個体を構成する細胞の配置を再編成し、形を作り上げていきます。しかし、このような精緻な細胞の挙動が分子レベルでどのように制御されているのかについては、未解明の部分が多く残されています。

## <研究の内容>

本研究グループは、小型の熱帯魚であるゼブラフィッシュを用いて、脊索という組織に着目し、丸い卵が細長い魚の形に変化する過程に関わる分子メカニズムを探究しました。脊索は発生の初期に出現する構造で、太く短い形から細く長い形に変化し、体軸の伸長に主要な働きをします。

本研究では、正常な形態形成において脊索領域から排除される、PAPC という分子に注目しました。排除が起こらないように改変した PAPC を形成過程の脊索に発現させたところ、脊索の形態形成が異常になり、体軸が短い胚ができました。このとき細胞レベルでは、脊索の形態形成に必要な、収斂・伸長運動<sup>\*3</sup> という、隣り合う細胞の入れ替わりを伴う細胞運動が阻害されていました。隣り合う細胞の入れ替わりは、個々の細胞が発揮する力と組織が細胞に加える力の、2つの力の関係に影響されることが知られています。そこで、それらについて調べたところ、PAPCによって後者が制御されていることが分かりました(図2)。

これらの結果から、脊索における PAPC の排除は、組織が細胞に加える力を変形させ、形態形成のための細胞運動を促進するために必須であることが分かりました。今回は、ゼブラフィッシュでの結果ですが、私たち哺乳類にも共通した機構が働いている可能性が考えられます。

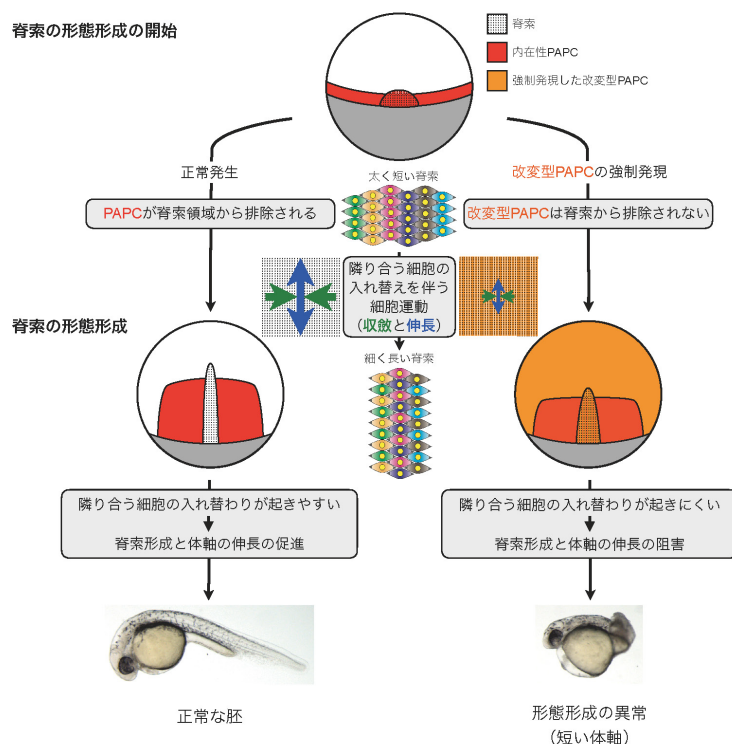


図2 正常な胚(左)では、形成中の脊索において PAPC が排除されることで、隣り合う細胞の入れ替わりを伴う細胞運動(収斂と伸長)が盛んに起こり、脊索・体軸の伸長が促進される。脊索において排除されないように改変した PAPC を強制発現させた胚(右)では、隣り合う細胞の入れ替えが抑制される結果、脊索における収斂と伸長が阻害され、体軸の短い形態異常が生じる。

### <期待される効果・今後の展開>

隣り合う細胞が入れ替わっていくような細胞運動は、生物の形作りのさまざまな場面で活躍します。このような細胞挙動をオン/オフにする分子については、これまでよく分かっていませんでしたが、今回、PAPC が脊索において組織内の力を変化させることでその働きを担うことを提唱しました。脊索以外の形態形成でも、力を介して細胞挙動を制御する分子が解明されることで、生物の形を作る複雑なメカニズムへの理解が進んでいくことが期待されます。

### <資金情報>

本研究の一部は、日本学術振興会（JSPS）科研費（JP22K06815、JP22K11498）および国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）（JP21wm0525026、JP20lm02003007）の助成を受けたものです。

### <用語解説>

#### ※1 脊索（せきさく）

脊椎動物の発生過程で現れる構造。動物の正中軸となって体軸の伸長に中心的な働きをするほか、中枢神経や脊柱の分化・誘導などを制御するシグナルの発信源となる。

#### ※2 PAPC（Paraxial protocadherin）

細胞間の接着に関与するプロトカドヘリン・ファミリーに属するタンパク質。脊索の形態形成の開始とともに脊索領域で遺伝子の発現が抑制され、タンパク質も排除される。

#### ※3 収斂・伸長運動

形態形成で見られる集団的細胞運動の一つ。細胞が隣り合う細胞同士の間割り込みながら（すなわち隣り合う細胞を入れ替えながら）正中軸方向に移動することで、細胞集団の配置が左右方向に狭まり（収斂）、前後方向に伸びる（伸長）。この運動により、脊索は太く短い構造から細く長い構造へと変化する。

### <掲載誌情報>

【発表雑誌】 Scientific Reports

【論文名】 Suppression of Pcdh8/Paraxial protocadherin is required for efficient neighbor exchange in morphogenetic cell movement during zebrafish notochord formation

【著者】 Masatake Kai, Makoto Kondo

【掲載 URL】 <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76762-7>

#### 【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院医学研究科

脳神経機能形態学

TEL : 06-6645-3706

講師 甲斐 理武（かい まさたけ）

E-mail : [kai@omu.ac.jp](mailto:kai@omu.ac.jp)

教授 近藤 誠（こんどう まこと）

E-mail : [mkondo@omu.ac.jp](mailto:mkondo@omu.ac.jp)

#### 【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課

担当：竹内

TEL : 06-6605-3411

E-mail : [koho-list@ml.omu.ac.jp](mailto:koho-list@ml.omu.ac.jp)