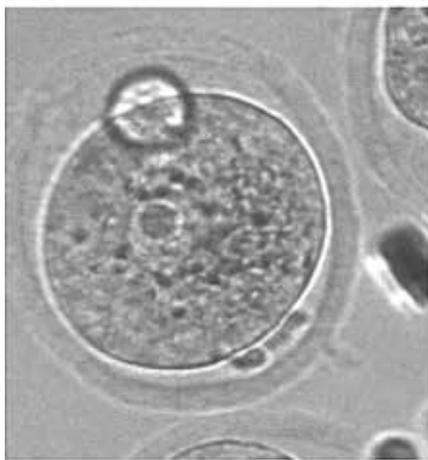


細胞の挙動を調べてほ乳類胚を考える

ほ乳類の受精卵は対称な形をしているが、細胞分裂を繰り返し発生が進むと明確な軸をもった胚の形ができあがり、様々に分化した細胞が秩序だって配置される。受精から体の大まかなプランが明らかになるまでの間、胚の細胞や遺伝子の挙動を観察し、どうやって将来の体作りのプランに関する情報が形成されるかを明らかにしたいと考えている。顕微鏡の上で胚発生を進め、それを連続的に観察する系を開発し、発生中の胚のライブイメージングを中心的なアプローチとして研究を進めている。ほ乳類の胚発生は卵管・子宮内で進むのが大きな特徴であるが、この胚発生を支える環境としての卵管および子宮と胚との相互作用についても研究を進めている。個々の細胞の振る舞いや細胞の中の変化をじっくり観察しながら、組織間、細胞間のコミュニケーションを通して作られる細胞の集団としての胚の形作りを理解したい。



Members

教授
藤森 俊彦

助教
豊岡 やよい
小山 宏史

技術課技術職員
岡 早苗

NIBB リサーチフェロー
石 東博

博士研究員
Timothy Day
中能 祥太

総合研究大学院大学
大学院生
亀水 千鶴
伊藤 智昭
宇佐美 文子

技術支援員
樋口 陽子

事務支援員
加藤 あづさ

マウス受精卵と、12日目胚
対称な形の受精卵から、前後、背腹、左右といった軸をもつ体が作られる。
この形はどのようにしてきめられるのだろうか。

ほ乳類胚の発生

ほ乳類の発生初期は、母親の卵管、子宮の中で進み、発生途上の胚の解析は他の動物に比べて難しい。細胞の分裂や配置、分化の制御などといった発生の様式が個体間で良く保存されるモザイク的発生をする動物の胚は、これまでの発生研究の中心的役割を果たしてきた。一方で、ほ乳類の初期発生では、分裂パターンや細胞の配置は個体間で異なりバラエティーに富んでいる。このように一見個々の細胞が自由に振る舞っているように見えるほ乳類の胚でも、個体間によらず、ほぼ同じ胚の形が作られることから、細胞間のコミュニケーションが重要であることがわかる。我々は、将来の体軸に関する情報がどう生み出されるか、その情報と並んで個々の細胞の性質が決められ、胚の中に配置されるかを明らかにしたい。マウス初期胚を主な研究対象とし、胚の中における個々の細胞や遺伝子の挙動の解析を通して、発生学でまだ十分に理解されていない本質的な問題を明らかにできると考えている。

連続観察によるアプローチ

受精卵から着床前までの胚の全ての細胞の系譜を追跡したのが図1である。染色体をEGFPで標識して、連続観察した一部を示している。このタイムラプス画像を用いて解析す

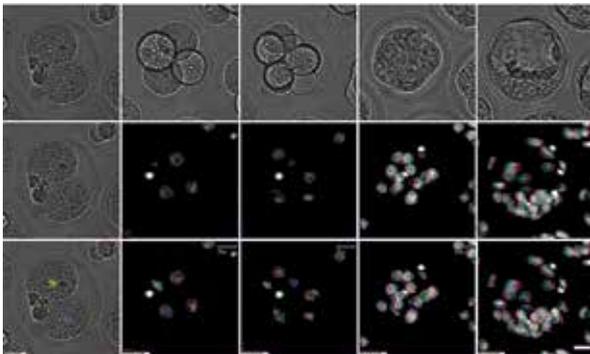


図1. 全ての細胞の核をヒストンH2B 融合EGFPで標識したマウス胚を顕微鏡下で培養、連続観察した例
核には番号を付け、追跡を行った。

ると、時間軸を自由に往来しながら解析することができ、将来の分化運命を知った上で特定の細胞がどこに由来したかを明らかにすることが可能である。細胞系譜の解析の他に、個々の細胞の分化状態を蛍光タンパク質によって可視化したマウスの作製、その胚の連続観察を現在進めている。更に、胚を作っているそれぞれの細胞が、どのような形をしていて細胞内小器官がどんな違いを持っているかなども連続的に観察で

きる系を構築している。これらの時間的・空間的に連続した胚発生の観察によって、新しい知見が得られると期待している。

今後の研究展開

我々の研究室では、ほ乳類初期胚における軸形成、細胞分化、形態形成の基盤となる機構を明らかにすることを大目標に据え、マウスの遺伝子操作、発生工学的技術、

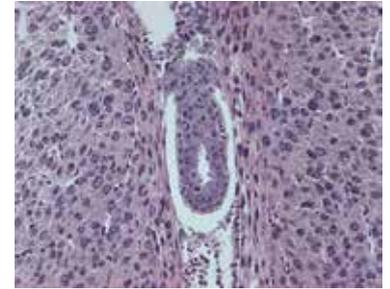


図2. 子宮内のマウス5日目胚の例

分子生物学的手法、更に顕微鏡技術などを応用し、発生生物学の基礎的な問題を解決したいと考えている。ほ乳類の初期発生では、細胞の性質や、胚の軸や形といった情報が卵の中に偏って存在しているのではないらしい。細胞の分裂、配置といった発生のプログラムを進めながら細胞の性質に差が現れたり、大まかな細胞の配置を決めながら胚全体の形を整えているようである。このように、ゆるやかに情報の具現化を進めるほ乳類初期胚を考えることで、生き物の持つ能力の理解に近づきたい。ほ乳類胚の発生を支える環境である卵管、子宮と胚との関係を含め、胚発生・形態形成を総合的に解析する。更に、取得した画像データを定量的に処理し、現象の数理的記載、モデル化を視野に入れて研究を進めていく。

参考文献

- Shi, D., Komatsu, K., Hirao, M., Toyooka, Y., Koyama, H., Tissir, F., Goffinet, AM., Uemura, T., Fujimori, T. (2014). Celsr1 is required for the generation of polarity at multiple levels of the mouse oviduct. *Development* 141, 4558-68.
- Imuta, Y., Koyama, H., Shi, D., Eiraku, M., Fujimori, T., and Sasaki, H. (2014). Mechanical control of notochord morphogenesis by extra-embryonic tissues in mouse embryos. *Mechanisms of development* 132, 44-58.
- Abe, T., Sakaue-Sawano, A., Kiyonari, H., Shioi G., Inoue, K., Horiuchi, T., Nakao, K., Miyawaki, A., Aizawa, S., Fujimori, T. (2013). Visualization of cell cycle in mouse embryos with Fucci2 reporter directed by Rosa26 promoter. *Development*, 140, 237-46.
- Abe, T., Kiyonari, H., Shioi, G., Inoue, K., Nakao, K., Aizawa, S., and Fujimori, T. (2011). Establishment of conditional reporter mouse lines at ROSA26 locus for live cell imaging. *Genesis*, 49(7), 579-90.
- Fujimori, T. (2010). Preimplantation development of mouse: A view from cellular behavior. *Dev. Growth and Differ.* 52, 253-262.
- Kurotaki, Y., Hatta, K., Nakao, K., Nabeshima, Y., and Fujimori, T. (2007). Blastocyst axis is specified independently of early cell lineage but aligns with the ZP shape. *Science* 316, 719-723.

教授
藤森 俊彦



助教
豊岡 やよい



助教
小山 宏史

