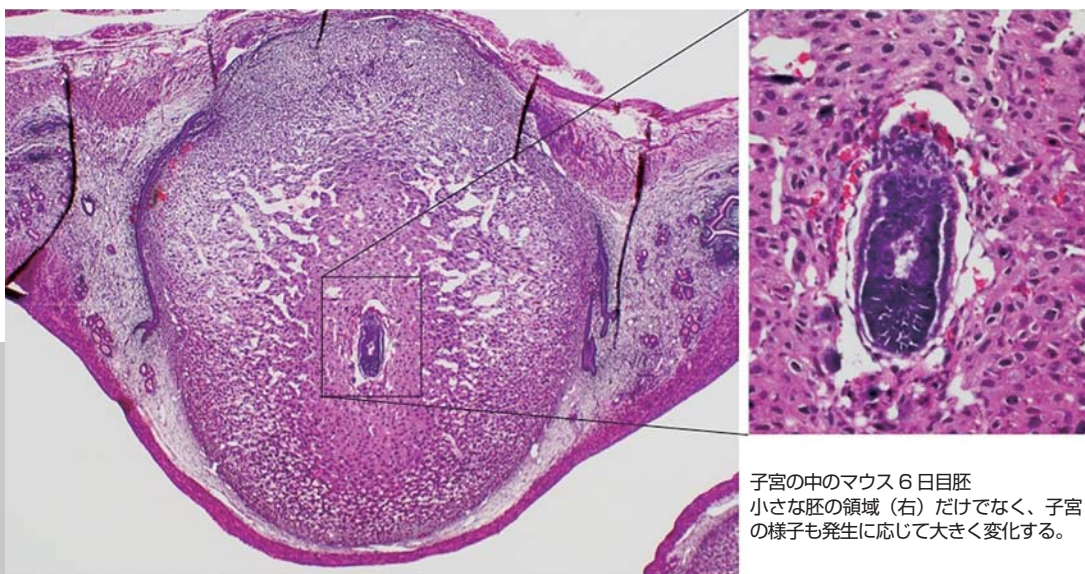


細胞の挙動を調べてほ乳類胚を考える

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。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も重要である。個々の細胞の振る舞いや胚の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。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、遺伝子発現、物理的性質、タンパク質の挙動の解析を通して、ほ乳類における胚発生を考察する。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目標に据え、マウスの遺伝子操作、発生工学的技術、分子生物学的手法、顕微鏡技術、更に数理モデリングなどを応用し、発生生物学の基礎的な問題を解決したいと考えている。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、生き物の持つ高い能力の理解に近づきたい。



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決められるのだろうか。



子宮の中のマウス6日目胚
小さな胚の領域(右)だけでなく、子宮の様子も発生に応じて大きく変化する。

Members

教授
藤森 俊彦

助教
小山 宏史
野々村 恵子

技術課技術職員
岡 早苗

日本学術振興会
外国人特別研究員
Timothy Day

研究員
岸 香苗

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
中川 真美

事務支援員
加藤 あづさ

細胞分化と胚軸形成

受精卵から着床前までの胚の全ての細胞の系譜を染色体でEGFPで標識した胚の連続観察、細胞の追跡によって解析した結果、胚盤胞における胚-非胚軸は細胞系譜に依存せずに関与することが示唆された。分化に重要な遺伝子発現を蛍光タンパク質によって可視化したマウスを作製し、その胚の連続観察を進め個々の細胞での発現の動的挙動を解析した。分化形質や時期によって、細胞の運命の決めり方が異なることが明らかになった。分化形質を決めるためには細胞間の相互作用が重要である

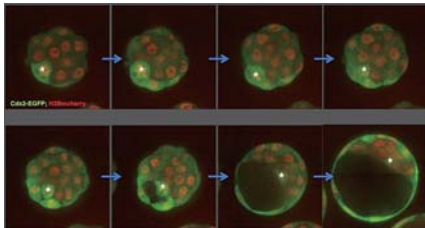


図4. 栄養外胚葉の形成に必須な Cdx2 遺伝子の発現の連続観察

ため、モノクローナル抗体作製により着床前後の時期に発現する細胞間相互作用に関わる分子群を新たに同定し、それらの発生における発現や機能解析を目指している。また、どのようにして胚軸に関する情報が胚の中に形成されるか、そのトリガーは何かをライブイメージング、固定胚を用いた解析などから明らかにしたい。

卵管の極性形成と、子宮と胚の相互作用

ほ乳類発生は母親の卵管と子宮において進み、それらとの相互作用は発生において必須であり、胚を支える環境としての卵管・子宮の形成や機能の解析を進めている。卵管・子宮は一樣な管ではなく、それぞれの領域や胚の発生段階に応じてその果たす役割が異なる。卵巣から放出された卵は卵管の中で受精し初期の胚発生が進む。卵管の内腔面の上皮細胞は管の長軸に沿った明確な細胞極性を有しており、卵巣の上流部では多繊毛の動きにより子宮側へ胚は輸送される。組織の極性によってそれぞれの卵管上皮細胞がどのように極性を形成・維持するかはまだ未解明であり、この点を解明すべく研究を展開中である。更に胚が着床する場所が子宮の中でどのように決まるか、胚との同調はどのように取られていて、子宮との相互作用が胚発生をどう支えているかなどは今後の課題である。

形態形成を実現する機械的な力

発生において、胚や各組織は多様な形態を示す。遺伝子産物は細胞の機械的（力学的）な性質を制御することで、胚や組

織の形態を作り出していく。胚発生においては細胞の機械的な性質は時空間的に変化していくが、その全容はほとんどわかっていない。胚発生時の細胞や組織の動きの顕微鏡画像を用いた定量的な画像解析、および、それに基づいた統計数理的な力の推定等によって細胞の機械的な性質の変化を明らかにしたいと考えている。また、これらの解析結果や力の工学的な計測結果をもとに数理モデリングを行い、胚や組織の形態が実現される仕組みを研究している。マウスの初期胚や卵管上皮のヒダに着目して研究を進めており、これらの多様な形態を実現する機械的な機構や、その際の遺伝子産物の役割を理解することを目指す。

メカノセンサー分子から紐解く組織の形作り

機械的な力と形態形成の関係については、機械的な力の検出のために細胞に備わった装置（メカノセンサータンパク質）の側面からも研究を進めている。胚の中に生じる機械的な力には様々な種類や大きさがあり、細胞はこれらを区別して応答していると考えられるが、メカノセンサー分子の同定を含めて理解はまだ部分的である。ほ乳類の細胞では近年、細胞膜の伸展により開口する機械感受性チャネル Piezo が見つかった。このメカノセンサータンパク質が組織の形態形成、特に脈管系の形作りにどのように関わっているかを、検出される機械刺激の種類や制御される細胞の振る舞いを中心に調べている。これにより細胞が場の機械的な力の情報を、組織の形作りにどのように利用しているのかを明らかにしたい。

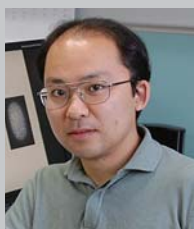
参考文献

1. Koyama, H., Shi, D., Suzuki, M., Ueno, N., Uemura, T., Fujimori, T. (2016). Mechanical Regulation of Three-Dimensional Epithelial Fold Pattern Formation in the Mouse Oviduct. *Biophys J.* 111:650-665.
2. Toyooka, Y., Oka, S., and Fujimori, T. (2016). Early preimplantation cells expressing Cdx2 exhibit plasticity of specification to TE and ICM lineages through positional changes. *Dev Biol.* 411:50-60.
3. Shi, D., Komatsu, K., Hirao, M., Toyooka, Y., Koyama, H., Tissir, F., Goffinet, A.M., Uemura, T., and Fujimori, T. (2014). Celsr1 is required for the generation of polarity at multiple levels of the mouse oviduct. *Development* 141, 4558-68.
4. 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.
5. 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
小山 宏史



助教
野々村 恵子

