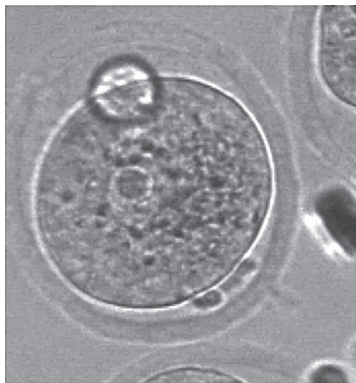
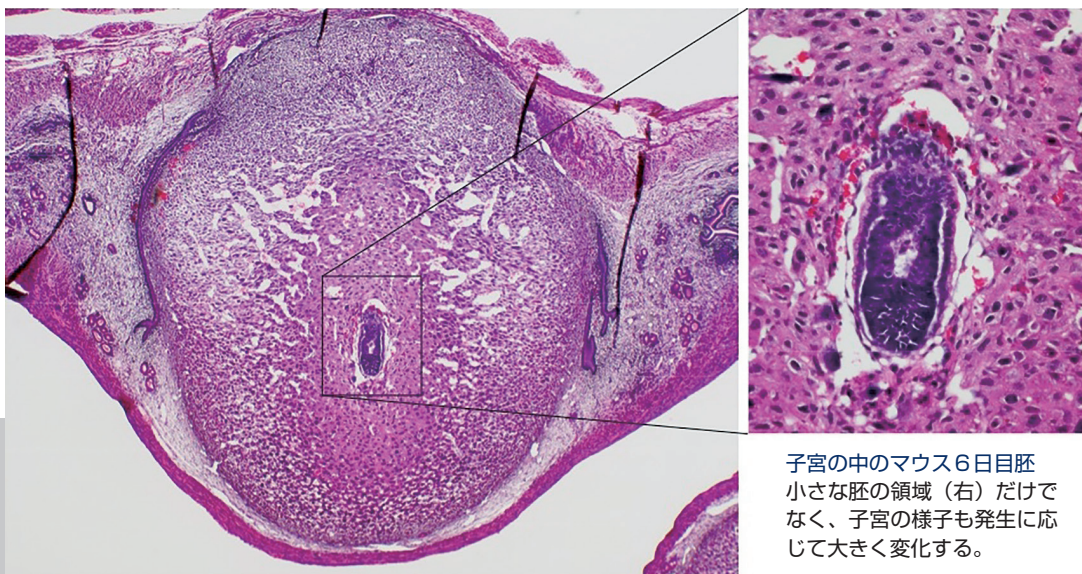


細胞の挙動を調べてほ乳類胚を考える

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。個々の細胞の変化や振る舞い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、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。母親の胎内で発生を進め、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

准教授
木下 典行
野々村 恵子
(東京工業大学)

助教
小山 宏史

特任助教
新田 昌輝

技術課技術職員
岡 早苗

共同研究員
井上 雄貴

総合研究大学院大学
大学院生
櫻井 隼

特別共同利用研究員
御子柴 誠也
(名古屋大学)

技術支援員
加藤 あづさ
樋口 陽子
蟹江 朱美

胚軸形成に関わる子宮・胚間相互作用

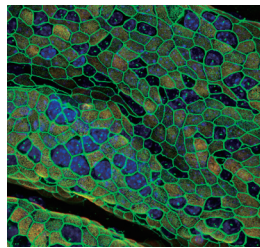
ほ乳類胚の発生には、子宮との相互作用は必須である。胚発生が進むと、胚の前後・背腹・左右の形態的特徴が明確になる。この段階では、胚の軸と子宮の軸の関係には一定の法則がある。この軸の関係は胚と子宮との相互作用によって実現すると考えられ、その相互作用にはシグナル分子などを介した機構と物理的な機構が予想される。相互作用の実体を解明し、子宮内で胚軸が決定していく仕組みを明らかにしたい。

細胞分化

受精卵から着床前までの胚の全ての細胞の系譜を胚の連続観察、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決ま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すると、着床前においても発生段階や細胞種によって細胞の運命の決め方が異なることが明らかになった。細胞同士がどのようにコミュニケーションを取っているか、相互に細胞分化をどのように決めているかを明らかにしたい。

卵管細胞の極性の形成と維持

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、卵管の上流部では多繊毛の動きにより胚は子宮側へ輸送される。組織の極性に沿うようにそれぞれの卵管上皮細胞が極性を形成し、組織の損傷や細胞の入れ換えが起きても一生涯に渡り細胞極性が維持される。組織内で一致する細胞極性の形成と維持の基盤となる機構の解明を目指す。



卵管内腔面の上皮細胞の輪郭（緑の線）と多繊毛細胞の繊毛基部（緑およびマゼンタの点）が染まっている

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、それに基づいた力の統計数理的な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ンネル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のかを、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。

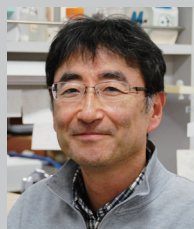
参考文献：

1. Koyama, H., Suzuki, M., Yasue, N., Sasaki, H., Ueno, N., Fujimori, T. (2022). Differential Cellular Stiffness Contributes to Tissue Elongation on an Expanding Surface. *Front Cell Dev Biol.* 10, 864135
2. Usami, M. F., Arata, M., Shi, D., Oka, S., Higuchi, Y., Tissir, F., Takeichi, M., Fujimori, T. (2021). Intercellular and intracellular cilia orientation is coordinated by CELSR1 and CAMSAP3 in oviduct multi-ciliated cells. *J Cell Sci.* 134, jcs257006.
3. Kamemizu, C., Fujimori, T. (2019). Distinct dormancy progression depending on embryonic regions during mouse embryonic diapause. *Biol. Reprod.* 100, 1204-1214.
4. Nonomura, K., Lukacs, V., Sweet, D.T., Goddard, L.M., Kanie, A., Whitwam, T., Ranade, S.S., Fujimori, T., Kahn, M.L., Patapoutian, A. (2018). Mechanically activated ion channel PIEZO1 is required for lymphatic valve formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115, 12817-12822.
5. Abe, T., Kutsuna, N., Kiyonari, H., Furuta, Y., Fujimori, T. (2018). ROSA26 reporter mouse lines and image analyses reveal distinct region-specific cell behaviors in the visceral endoderm. *Development* 145, dev165852.
6. 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.
7. 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, 4558-4568.
8. 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.

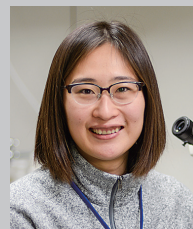
教授
藤森 俊彦



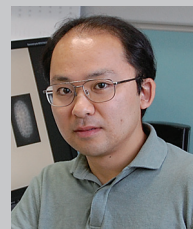
准教授
木下 典行



准教授
野々村 恵子



助教
小山 宏史



特任助教
新田 昌輝

