

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06653

研究課題名(和文)動く細胞集団における遺伝子発現リズム動態の解析

研究課題名(英文)Analysis of gene expression rhythms in a population of mobile cells

研究代表者

瓜生 耕一郎(Uriu, Koichiro)

金沢大学・生命理工学系・助教

研究者番号：90726241

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ゼブラフィッシュの体節形成で観察される細胞の動きが、分節時計の細胞間同期に及ぼす影響を理論的および実験的アプローチにより解析した。動く細胞集団の統計記述を導出し、細胞の動きは細胞間のカップリングを強めるのと同等なはたらきをし、遺伝子発現リズムの同期を促進することを明らかにした。一方で、細胞の動きはリズム位相の分散を増加させる。分散の増加率は遺伝子発現パターンの波長に依存し、波長の短い組織前側で細胞が動くと、分散が大きくなりロバストに体節が作れなくなる。理論予測を実験的に検証するため、生体内で分節時計のイメージングを行い、再同期過程において複雑な空間パターンが現れることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生物の発生では、組織の中を細胞が動き、それにより形作りが起きる。また、細胞は細胞間のコミュニケーションにより遺伝子発現を変化させ、その運命を決める。細胞の動きと遺伝子発現の変化はこれまで別々に研究されてきた。そのため細胞の動きがどのように細胞間のコミュニケーションに影響を及ぼし、遺伝子発現を変化させるかは分かっていない。本研究では理論と実験を組み合わせたアプローチにより、細胞の動きが遺伝子発現リズム(分節時計)に及ぼす影響の解明をおこなった。

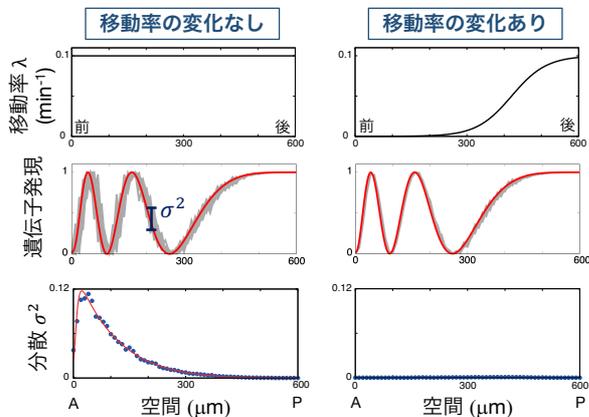
研究成果の概要(英文)：We analyzed the effect of cell movement on synchronization of the zebrafish segmentation clock by using both theoretical and experimental approaches. We derived a statistical description of mobile cellular oscillators and revealed that cell mobility effectively strengthens cell-cell coupling and thereby promotes synchronization of gene expression rhythms. Mobility also increases local phase variance of rhythms. This depends on the wavelength of the rhythmic gene expression pattern and we found that proper segments cannot be formed due to large variance if cells move in the anterior tissue where the wavelength of pattern is shorter compared to the posterior part. To validate theory, we imaged a live reporter of the segmentation clock in zebrafish embryos. We found complex phase patterns during resynchronization processes.

研究分野：数理生物学

キーワード：体節形成 分節時計 数理モデル 同期 細胞移動



として式に含まれる。そのため、平均でみると、動きは細胞間のカップリングを強めると実質的に同じはたらきをし、同期を促進する。一方、カップリングは位相の分散を低下させるのに対し、振動子の動きは分散を増加させる。動きによる分散の増加率は、位相の空間勾配の二乗に比例する。そのため、振動子間の位相差がカップリングや動きによって減少すると、分散の増加率が低下する。すなわち、動きは位相の空間勾配を低下させることで、長い時間スケールでみると分散を低下させる。カップリングによる分散の減少速度は、位相差の減少速度に比べて速い。そのため、動きによる位相差解消の寄与が相対的に大きくなる。これらのことにより、振動子の動き(細胞の動き)はリズム同期を促進する。



次にゼブラフィッシュの未分節中胚葉をモデル化するため、組織伸長や前後軸に沿ったリズム周期の変化、細胞移動速度の空間勾配の効果をモデルに含めた。リズム周期が前後軸に沿って変化するため、後方から前方へと伝わる位相波が現れる(左図)。この波の波長と細胞の動きによる分散増加率の関係を調べたところ、波長が短い(すなわち位相の空間勾配が大きい)前側で動きによる分散が大きくなることがわかった。一方、波長が長い組織後方では分散は増加せず、動きにより同期が促進される。したがって、前後軸に沿った移動速度の空間勾配は分節時計をロバストにするために重要であることが示唆される。

現在これらの解析結果を論文としてまとめているところである。

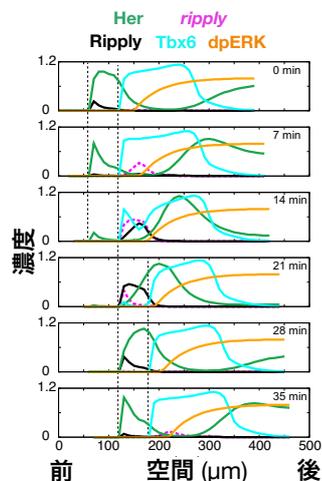
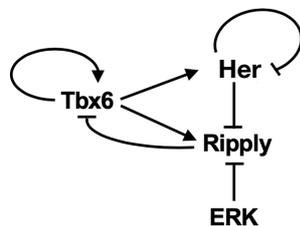
## (2) 生体内での実験検証

ゼブラフィッシュ生体内で細胞の動きが分節時計の同期に及ぼす影響を調べる一つの方法は、一度細胞間の同期を阻害し、その後の同期の回復を分節時計のライブレポートを使い計測することである。この解析をスイス EPFL の共同研究者と実施した。Delta-Notch シグナルの阻害剤をゼブラフィッシュ胚に投与し、しばらくした後に阻害剤を washout すると、未分節中胚葉で複雑な位相パターンが形成された。我々の先行研究(Uriu et al. 2021)のシミュレーションによれば、渦状の位相パターンが未分節中胚葉で形成され、それにより欠陥のある体節が作られる。今回の実験結果はこのシミュレーションによる予測を支持するものであった。

## (3) 体節境界形成の数理モデリング

ゼブラフィッシュでは、未分節中胚葉の中ほどから前側にかけて Tbx6 遺伝子の発現が観察される。Tbx6 の前側発現境界が、将来の体節境界の位置を決めることが知られている。Tbx6 の前側発現境界は分節時計の 1 サイクルごとに 1 体節分ほど後方へとシフトする。この後退のメカニズムを、実験によって得られた遺伝子制御ネットワークに基づいたシミュレーションにより明らかにした。

Tbx6 は Ripply タンパク質によって分解されることが知られている。Ripply の発現は分節時計タンパク質 Her によって抑制される。また未分節中胚葉ではリン酸化型 Erk(dpErk)によっても Ripply の発現は抑制される(右図)。一方、Ripply と Her は Tbx6 によって転写誘導される。これらの転写制御と、Tbx6 の正のフィードバックループを組み込んだ数理モデルを作成し、生体内で観察される Tbx6 の前側境界形成をシミュレーションで再現した(右図)。研究成果は Nature Communications に掲載された。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Taijiro Yabe, Koichiro Uriu, Shinji Takada	4. 巻 14
2. 論文標題 Ripply suppresses Tbx6 to induce dynamic-to-static conversion in somite segmentation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature communications	6. 最初と最後の頁 2115
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-023-37745-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Koichiro Uriu, Luis Morelli	4. 巻 147
2. 論文標題 Orchestration of tissue shape changes and gene expression patterns in development	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Semin. Cell Dev. Biol.	6. 最初と最後の頁 24
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.semcd.2022.12.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Yuta Kitaguchi, Hajime Tei, Koichiro Uriu	4. 巻 553
2. 論文標題 Cell size homeostasis under the circadian regulation of cell division in cyanobacteria	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Theor. Biol.	6. 最初と最後の頁 111260
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jtbi.2022.111260	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Koichiro Uriu, Bo-Kai Liao, Andrew C. Oates, Luis G. Morelli	4. 巻 10
2. 論文標題 From local resynchronization to global pattern recovery in the zebrafish segmentation clock	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e61358
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7554/eLife.61358	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

[学会発表] 計5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Koichiro Uriu, Luis Morelli
2. 発表標題 Regularity of gene expression waves under cell mobility gradient in somitogenesis
3. 学会等名 第55回日本発生生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koichiro Uriu, Taijiro Yabe, Shinji Takada
2. 発表標題 Bifurcation for determining somite boundary in zebrafish
3. 学会等名 日本数理生物学会2022年年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koichiro Uriu
2. 発表標題 Synchronization dynamics of the zebrafish segmentation clock: effect of delayed coupling and period gradient.
3. 学会等名 第54回日本発生生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koichiro Uriu
2. 発表標題 Continuum limit of mobile genetic oscillators in vertebrate segment formation
3. 学会等名 第31回日本数理生物学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koichiro Uriu
2. 発表標題 From local synchronization by Delta-Notch signaling to global pattern formation
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
アルゼンチン	IBioBA-MPSP			
スイス	EPFL			
スイス	Ecole polytechnique federale de Lausanne			