

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 1 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22770228

研究課題名（和文） ショウジョウバエ上皮組織のプロポーション決定の力学的基盤の解析

研究課題名（英文） An analysis of mechanical control of the proportion of a tissue

研究代表者

杉村 薫（SUGIMURA KAORU）

京都大学・物質-細胞統合システム拠点・助教

研究者番号：50466033

研究成果の概要（和文）：個体発生において、多細胞組織がどのようにして正しいプロポーションを獲得するのかは、発生生物学の中心的な問題の一つである。先行研究から組織成長と細胞分裂の方向性の連関が示唆されていたが、細胞分裂の角度分布の制御機構の多くは不明であった。本研究では、独自に開発した細胞の「かたち」から細胞にかかる「機械的な力」を推定する手法を活用することで、多細胞組織の応力場の偏りと個々の細胞の分裂方向の相関を明らかにした。さらに、組織成長の数値計算から、実験的に観察された細胞分裂方向決定ルールが組織成長の安定性を高めることを示唆する結果を得た。

研究成果の概要（英文）：Mechanical properties of a growing tissue are indispensable to understand developmental processes responsible for determining the final size, shape and proportion of a tissue. In the present study, we studied whether mechanical force regulates an axis of cell division to support the correct patterning of multi-cellular tissues. By using a newly developed force-estimation technique, we clarified a correlation between the angular distribution of cell division and the directionality of the stress field of a tissue. Moreover, our numerical simulation of tissue growth suggested that the experimentally observed rules of cell divisions contribute robustness of the tissue shape.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・発生生物学

キーワード：器官形成、力

1. 研究開始当初の背景

(1) 同じ哺乳類でも、コウモリとマウス、クジラで、その四肢のかたちが大きく異なるように、個体発生過程を通じて、成体の正しいプロポーションが獲得される機構は、発生生物学の中心的な問題の一つである。このような多細胞組織成長の問題には多くの先行研

究が存在し、なかでも、細胞分裂方向が組織のプロポーション決定に寄与することが示唆されていた。すなわち、細胞分裂方向に偏りがなければ、組織は等方的に成長し、特定方向に偏っていれば、組織は異方的に成長する。しかし、本研究開始当初において、多細胞組織成長の方向性と細胞分裂方向の制御

機構の関係の多くは不明であった。

(2) 培養単細胞系の実験から、細胞が置かれた力場（細胞と基質の接着パターン）によって紡錘体の向きが制御されることが報告されていた (Théry et al. 2007)。しかし、細胞が押し合いへしあいをしている多細胞組織においても細胞分裂方向が力によって制御されているのかは明らかでなかった。その原因の1つとして、生体内で力の実測が非常に困難であることが挙げられる。我々は細胞の「かたち」から細胞の圧力と細胞接着面の張力のダイナミクスを推定する非常に強力な解析手法を開発しており、この手法を組織成長過程に適用することで、多細胞組織のプロポーシオン決定の新しい物理メカニズムが明らかにできることが期待された。

2. 研究の目的

本研究では、組織のプロポーシオン決定機構を「機械的な力」という視座から明らかにすることを旨とする。

3. 研究の方法

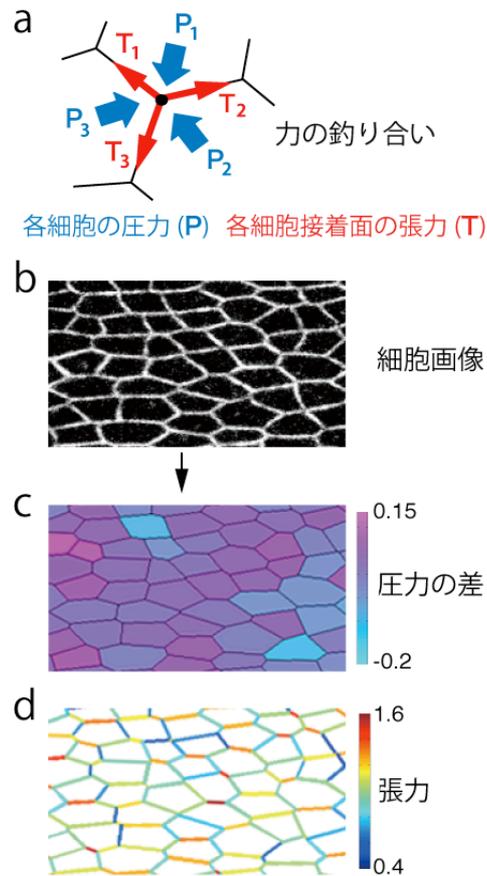
ショウジョウバエの上皮組織をモデル系に採用し、細胞や分子の動態の定量計測、独自に開発した細胞の「かたち」から細胞の圧力と細胞接着面の張力のダイナミクスを推定する手法 (図1)、組織を引っ張る実験技術、組織成長の数値計算など、多角的なアプローチから、組織のプロポーシオンを制御する力学過程に迫る。

4. 研究成果

(1) 独自に開発した力推定手法で定量化した細胞の圧力と細胞接着面の張力の分布、フェムト秒レーザーによる細胞接着面の微細切断に対する応答、細胞接着面の張力を生成するミオシンの細胞内分布の情報をもとに、ショウジョウバエ蛹期の翅と背板の応力場のパターンを解析した。その結果、翅は遠近軸方向に、背板は前後軸方向に強い張力が働いていることが明らかになった。さらに、フェムト秒レーザーによる細胞集団の破壊に対する応答や細胞形態の経時変化から、翅は遠近軸方向に、背板は前後軸方向に外から引っ張りを受けていることがわかった。

(2) (1)で得られた組織の応力場の偏りと細胞分裂の角度分布を比較した結果、組織が引っ張りを受ける方向に細胞分裂方向が偏ることが明らかになった。なお、応力場に顕著な偏りが見られない翅成虫原基（幼虫の体内にあって、成虫の翅や背板を形成する）の予定背板領域では細胞分裂の角度分布に大きな偏りは観察されなかった。

図1 細胞の「かたち」から細胞の圧力と細胞接着面の張力を推定する手法。画像は蛹期のショウジョウバエの翅。



(3) ショウジョウバエの翅成虫原基を一方方向に引っ張りながら経時的に観察する手法を開発し、多細胞組織における、外力が細胞分裂を方向付けられるのかを調べた。その結果、伸展させた成虫原基の予定背板領域では組織の伸展方向と平行に分裂する細胞の割合が増加することがわかった。(1)~(3)から、多細胞組織における大局的な力の分布が個々の細胞の分裂方向を制御する情報をコードすることが強く示唆された。

(4) 細胞形態変化を経時的に追跡し、間期における細胞の長軸方向と引き続いて起こる細胞分裂の方向がよく相関していることを見出した。加えて、細胞分裂の方向は近くの細胞間で弱く相関していた。多細胞組織では、個々の細胞の形態は近傍の細胞から及ぼされる圧力の影響を受ける。従って、以上の結果は、個々の細胞はその形態を介して近傍の力場を感知し細胞分裂方向を決定していることを示唆していた。

(5) 組織成長の数値計算を実行し、(4) で述べた細胞分裂方向決定ルールが組織成長の

安定性を高めることを示唆する結果を得た。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

① Tadashi Uemura, and Kaoru Sugimura. Yoshiki Hotta's Challenge from 2004 onwards. *Journal of Neurogenetics* 26, 22-24, 2012. 査読無

10.3109/01677063.2011.648781.

② Shizue Ohsawa, Kaoru Sugimura, Kyoko Takino, and Tatsushi Igaki. Imaging cell competition in *Drosophila* imaginal discs. *Methods in Enzymology* 506, 407-413, 2012. 査読有

10.1016/B978-0-12-391856-7.00044-5.

③ Yuichiro Nakajima, Erina Kuranaga, Kaoru Sugimura, Atsushi Miyawaki, and Masayuki Miura. Non-autonomous apoptosis is triggered by local cell cycle progression during epithelial replacement in *Drosophila*. *Molecular and Cellular Biology* 31, 2499-2512, 2011. 査読有

10.1128/MCB.01046-10.

④ Shizue Ohsawa, Kaoru Sugimura, Kyoko Takino, Tian Xu, Atsushi Miyawaki, and Tatsushi Igaki. Elimination of oncogenic neighbors by JNK-mediated engulfment in *Drosophila*. *Developmental Cell* 20, 315-328, 2011. 査読有

10.1016/j.devcel.2011.02.007.

⑤ Daichi Sato, Kaoru Sugimura, Daisuke Satoh, and Tadashi Uemura. Crossveinless-c, the *Drosophila* homolog of tumor suppressor DLC1, regulates directional elongation of dendritic branches via down-regulating Rho1 activity. *Genes to Cells* 15, 485-500, 2010. 査読有

10.1111/j.1365-2443.2010.01399.x.

⑥ Kohei Shimono*, Kaoru Sugimura*#, Mineko Kengaku, Tadashi Uemura, and Atsushi Mochizuki#. *: equal contribution, #: corresponding author. Computational modeling of dendritic tiling by diffusible extracellular suppressor. *Genes to Cells* 15, 137-149, 2010. 査読有

10.1111/j.1365-2443.2009.01367.x.

[学会発表] (計 13 件)

① Kaoru Sugimura and Shuji Ishihara. Estimating the Dynamics of Forces during Morphogenesis. The 10th RIKEN CDB symposium, 2012 年 3 月 26 日-28 日, 神戸.

② 杉村 薫, 石原 秀至. 多細胞集団の応力場のパターンによる形態形成の制御メカニズム. 第四回定量生物学の会年会, 2012 年

1 月 7 日-9 日, 名古屋.

③ Kaoru Sugimura and Shuji Ishihara. Estimating the Dynamics of Forces during Morphogenesis. The 5th Mechanobiology Conference, 2011 年 11 月 9 日-11 日, シンガポール.

④ Kaoru Sugimura and Shuji Ishihara. Global Hexagonalization of Cells by Local Directional Remodeling of Cell Adhesion Surfaces. The 1st Asia-Pacific *Drosophila* research conference, 2011 年 5 月 23 日-25 日, 台湾.

⑤ 杉村 薫, 石原 秀至. 応力場を介した上皮形態形成の多階層ダイナミクス. 理研 ASI 細胞システムコロキウム, 2011 年 2 月 10 日, 和光.

⑥ 杉村 薫, 石原 秀至. 応力場のパターンと形態形成のダイナミクス. 第 5 回基礎生物学研究所バイオイメージングフォーラム, 2011 年 1 月 11 日, 岡崎.

⑦ 杉村 薫, 石原 秀至. 形態形成の力学制御 2. 第三回定量生物学の会年会, 2010 年 11 月 26 日-28 日, 駒場.

⑧ 石原 秀至, 杉村 薫. 成長する上皮組織の力学過程. 第 13 回情報論的学習理論ワークショップ (IBIS), 2010 年 11 月 6 日, 駒場.

⑨ 杉村 薫, 石原 秀至. 応力場のパターンと形態形成のダイナミクス. 日本機械学会・第 23 回計算力学講演会, 2010 年 9 月 23 日-25 日, 北見.

⑩ 杉村 薫, 石原 秀至. Patterns of the stress field and dynamics of growth in *Drosophila* epithelial tissues. 第 48 回日本生物物理学会年会, 2010 年 9 月 20 日-22 日, 仙台.

⑪ Kaoru Sugimura and Shuji Ishihara. Patterns of the stress field and dynamics of growth in *Drosophila* epithelial tissues. *Physical cell*, 2010 年 6 月 27 日-7 月 1 日, ロンドン.

⑫ 杉村 薫, 石原 秀至. Patterns of the stress field and dynamics of growth in *Drosophila* epithelial tissues. 第 43 回日本発牛生物学学会年会, 2010 年 6 月 21 日-23 日, 京都.

⑬ 杉村 薫. 画像データ処理・解析のための基礎知識. 第 62 回日本細胞生物学学会年会, 2010 年 5 月 19 日-21 日, 大阪.

[図書] (計 1 件)

① 石原 秀至, 杉村 薫. 理論生物学の眺め方. 望月敦史(編) 生命科学の新しい潮流 「理論生物学」第 1 章第 2 節, 共立出版, 2011.

[その他]

ホームページ等

<http://www.koolau.info/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉村 薫 (SUGIMURA KAORU)
京都大学・物質-細胞統合システム拠点・
助教
研究者番号：50466033

(2) 研究分担者
()

研究者番号：

(3) 連携研究者
石原 秀至 (ISHIHARA SHUJI)
東京大学・総合文化研究科・助教
研究者番号：10401217