

令和 6 年 5 月 7 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2023

課題番号：17K07410

研究課題名（和文）内臓の非対称とその配置の非対称

研究課題名（英文）Asymmetry of viscera and their positions in the body

研究代表者

本多 久夫（HONDA, Hisao）

神戸大学・医学研究科・非常勤講師

研究者番号：10289118

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,800,000円

研究成果の概要（和文）：数理モデルを使って初期心臓のループ形成機構を解明した。研究経過は、チューブの変形の要因としてまず局所的な細胞分裂を考えたが満足な解決には至らず、次に収斂拡張を考えた。収斂拡張（convergent extension）とは、細胞集団が並びかわってある方向には収斂しその直角な方向には伸長する現象である。

ニワトリ胚の初期心臓の心筋細胞が特別な方向の境界だけ強く収縮する（異方的収縮）という実験の報告に基づき、収斂拡張の数理モデルを組み立て、細胞でできた心臓チューブが斜め方向に伸長することを示した。チューブの上端下端が固定されていると中央付近でバックリングがおりチューブはねじれた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生物体の形はDNA情報に基づいてつくられるがその道筋は謎であった。DNA情報が種々のタンパク質をつくり、タンパク質がシグナル伝達や力の生成を行う事が知られるようになり、これにより細胞が持つ能力の由来は理解されるようになった。この細胞が集まった集団の形については数理モデル、たとえばvertex dynamicsを使って理解できる。こうして生物学の主要な問題であるDNAから形への道筋は見当がつくようになった。心臓のねじれ形成解明により道筋の実例が示せた。

心臓の先天的奇形は深刻な疾患であるがその発生のメカニズムについては不明なことが多い。心臓のねじれ形成の理解はこの解明に役立つと考えられる。

研究成果の概要（英文）：A mathematical model was used to elucidate the mechanism of cardiac loop formation in the early stage of development. The research progressed by first considering cell division in localized regions as the cause of tube looping, but this did not lead to a satisfactory solution, and then by considering convergent-extension. Convergent-extension is the process by which collective cells rearrange themselves to converge in one direction and elongate in a direction perpendicular to that direction.

Based on a report of experiments in which cardiomyocytes in the early chick embryo heart contracted strongly only at the boundary of a special direction (anisotropic contraction), we constructed a mathematical model of convergent extension and showed that a heart tube made of cells elongated in an oblique direction. When the top and bottom ends of the tube were fixed, buckling occurred near the center and the tube twisted.

研究分野：Theoretical biology

キーワード：初期心臓 数理的細胞モデル vertex dynamics コンピュータ・シミュレーション convergent extension キラリティー

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

哺乳動物や鳥類の初期胚で行われる心臓形成は、はじめまっすぐであったチューブが左巻らせんにねじれことから始まる。これは、細胞でできた多細胞体が伸長する・中空の袋をつくる・窪んで陥入するというような変形ばかりでなく、ねじれるというより高度な変形である。ここにはキラリティーとよばれる元の像とそれを鏡に写した像が一致しない性質が生じている。生物体でこれが形成される過程は明確でなかった。

2. 研究の目的

初期心臓がねじれを起こす機構を知ることと、そのねじれが左巻きである理由について知ること。

3. 研究の方法

- (1) 初期心臓がねじれる現象についてのこれまでの研究を調べた[Honda et al. 2020 Introduction]。
- (2) 実験をする研究者と共同でマウスの初期心臓形成についてのデータを得た[Honda et al. 2020]。
- (3) 数理モデル (vertex dynamics) を使った。これにより細胞集合体であるチューブの形が、構成単位である細胞の性質に依存する様子を調べることができる。これを使いチューブにねじれが起こるには細胞にどのような性質があればよいかを調べる [Honda et al. 2020; Honda 2020 Supplement]。
- (4) キラル構造と鏡像の関係

キラル構造は先に述べたように鏡像 (鏡に写った像) を使って定義された。これを空間座標軸に沿っての非対称性につかて解釈する。

キラル構造であるらせんは、3次元空間の3つの軸にそってそれぞれ非対称があることで形成される。図1の鎖を使って説明する。鎖aが鎖bのように腹側に突き出る (背腹軸の非対称) 。次に鎖bの前部だけが (前後軸の非対称) 個体の右方へ (左右軸の非対称) シフトして鎖cとなる。これらは背腹軸・前後軸・左右軸それぞれについての非対称になっている。こうしてできた鎖はdに示すようにらせんになっている。(「左」と「右」の語についてだが、この報告では動物体を腹側から見た図を使うことが多い。この時、動物個体の左と右は図に向かって見たのと逆になる。個体の右は腹側から向かって見た時の左である)

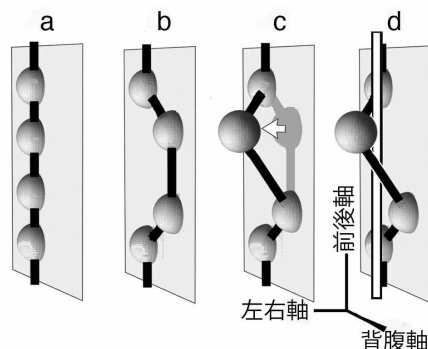


図1 らせんねじれの形成機構
背腹軸、前後軸、左右軸それぞれの非対称が組み合わさって起こる。

4. 研究成果

チューブの変形の要因として細胞分裂と収縮拡張を考えた。細胞分裂はこれが局所的に起これば拡大の局所的差異により変形につながる。分裂が方向を揃えて起これば全体はその方向に伸びる。いっぽう収縮拡張は、細胞数は変わらずに細胞が並びかわることによって起こる。並びかわりの結果、ある方向に細胞が多くなり拡張すれば、その直角方向には細胞数が減少し収縮する。

(1) 局所的な細胞分裂を考える [Honda et al. 2020]

マウスの初期心臓の観察によりチューブ腹側の心筋細胞は前後方向に分裂することがあきらかになった。数理モデルにこの前後方向の分裂を取り入れてシミュレーションを行うと、図2aのチューブは図2bのように腹側がでっぱる屈曲を起こすことが判った。

さらにチューブの前部が個体の右方にシフトすることが観察されているが、この力が何から生

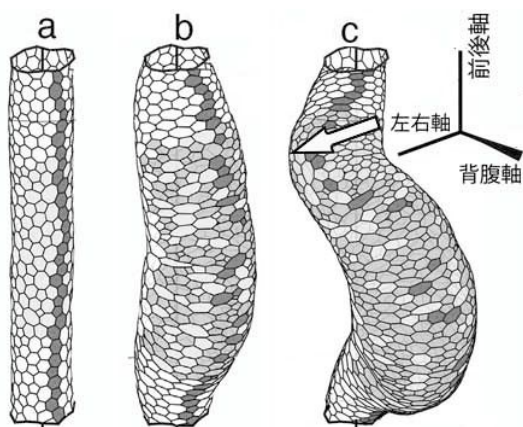


図2 マウス初期心臓のねじれ 腹方向への屈曲(b)とチューブ前部の右方向へのシフト(c)によって起こる。前者は腹側細胞の分裂 (前後方向への) によるが、後者のシフトの機構は不明である。

じているのかは不明である。不明のままシミュレーションで、チューブの前部（矢印でしめした部分）に右方の力を仮定すると、チューブは図2 cのようにねじれた。残された問題は右方への力の要因が何か分からないことである。

(2) 細胞配列の収斂拡張を考える [Honda 2021]

いっぽう、ニワトリの初期胚でも心臓チューブはねじれを起こすのだがニワトリでは局所的細胞分裂の時期とねじれの時期が対応しない。分裂がねじれの原因でないと考えられる。その後、ニワトリの心筋細胞の細胞境界が異方的に収縮することを示唆する実験データが報告された[Ray et al. 2018]。

我々は細胞配列のなかで細胞境界が異方的に、たとえば水平方向に収縮すると細胞は並びかわり縦方向に長い細胞配列になる（図3）、すなわち収斂拡張(convergent extension)が起こることを報告してきた[Honda et al. 2008]。細胞でできたチューブで水平方向の細胞境界が収縮すれば、チューブは伸長することになる。

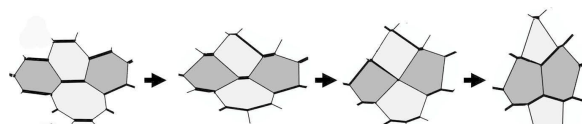


図3 収斂拡張 横方向の辺が強く縮む（太線）と細胞が並び変わって細胞集団は横方向に収斂、縦方向に伸長する。

そこでチューブの上端と下端を固定してこの収縮を起こさせれば、チューブは中央付近でバックリングを起こして歪むはずである。（向かって）斜め右上に伸長するようなバイアスのある収縮を加えればどうなるか？結果は図4に示すようにチューブは左巻きらせんにねじ

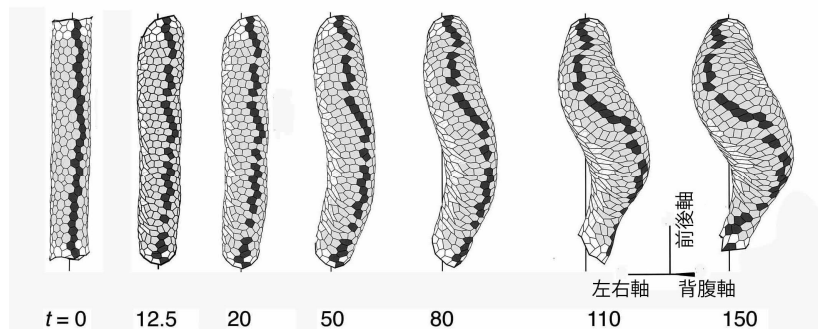


図4 初期心臓のねじれ 水平な細胞境界の収縮に、斜め右方向に伸長するようなバイアスを仮定すると、チューブ上下端は固定しているから、チューブは中央でバックリングを起こしてねじれる。

れた。仮に（実際には起こらないが）逆向きのバイアスをかけるとチューブは図5 bに示すように右巻きらせんにねじれた。ねじれの方向は細胞の異方的な境界収縮によるものであることを示している。

マウスの心臓チューブについて右方への力の要因は不明であったが、マウスの心臓チューブに異方的境界収縮を仮定したシミュレーションで、右方へのシフトが実現できた[Honda 2021]。マウス心臓についても前部が右にシフトする原因は収斂拡張である可能性が高い。

(3) まとめ

心臓チューブがねじれるのは細胞の異方的収縮力によると考えられる。

ねじれの方向が左巻きであるのは、細胞にキラルな性質があって細胞が異方的力を発生するためと考えられる。

細胞がキラルな性質を示す理由は明らかでないが、細胞内のアクチン・フィラメントなどの構造がキラルである事の反映と推察できる[本多2024]。

我々は多細胞生物にみられるさまざまな形づくりを、細胞の集まりが行う自己構築と考え、数理モデルで記述してきた。このやり方でこの報告で示すように、形づくりのなかでも解明が困難と思われてきたねじれ形成をも理解できるようになった。この研究の歴史をまとめて書籍にした[Honda and Nagai 2022]。

また形をつくる要素である細胞の性質については、分子生物学や細胞生物学の進歩のおかげで、DNA情報に由来する分子（タンパク質）を基盤にして説明できるようになってきた。これに数理モデルの方法が加わることで、DNAから形までの道

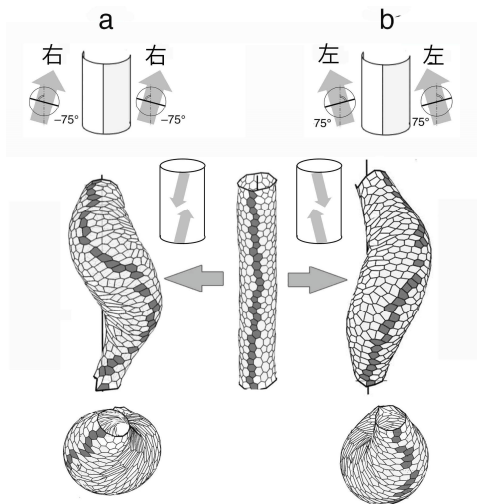


図5 バイアスの向きの効果 水平方向収縮に斜めのバイアスを加えるとバイアスの向きでチューブのねじれの巻き方向が変わる。

筋が大まかには見当つくようになってきたと考えている。この経過についても書籍にまとめた [本多 2024]。

文献

Honda,H., Nagai,T., Tanemura,M. Two different mechanisms of planar cell intercalation leading to tissue elongation. *Dev. Dyn.* 237,1826 1836 (2008)

Honda,H., Abe,T., Fujimori,T. The Chiral looping of the embryonic heart is formed by the combination of three axial asymmetries. *Biophys. J.* 118,742 752 (2020)

Honda,H. Left-handed cardiac looping by cell chirality is mediated by position-specific convergent extensions. *Biophys. J.* 120,5371 5383 (2021) .

Honda,H., Nagai,T. “*Mathematical models of cell-based morphogenesis*”. Springer (2022)

本多久夫 『DNA からの形づくり-情報伝達・力の局在・数理モデル』 共立出版 (2024)

Ray,P., Chin,A.S., Worley,K.E., Fan,J., Kaur,G., Wu,M., Wan,L.Q. Intrinsic cellular chirality regulates left-right symmetry breaking during cardiac looping. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115, E11568-E11577 (2018)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hisao Honda	4. 巻 120
2. 論文標題 Left-handed cardiac looping by cell chirality is mediated by position-specific convergent extensions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biophys J.	6. 最初と最後の頁 5371-5383.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bpj.2021.10.025	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

1. 著者名 Hisao Honda, Takaya Abe, Toshihiko Fujimori	4. 巻 118 (3)
2. 論文標題 The chiral looping of the embryonic heart is formed by the combination of three axial asymmetries	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 742-752
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bpj.2019.11.3397	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

1. 著者名 Mikiko Inaki, R.Hatori, N.Nakazawa, T.Okumura, T.Ishibashi, J.Kikuta, M.Ishii, K.Matsuno, H.Honda	4. 巻 7
2. 論文標題 Chiral cell sliding drives left-right asymmetric organ twisting	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e32506
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7554/eLife.32506	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13件（うち招待講演 2件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 本多久夫
2. 発表標題 DNA情報・細胞・形づくり
3. 学会等名 第94回形の科学シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hisao Honda
2. 発表標題 Left-handed cardiac looping by chirality of myocardial cells
3. 学会等名 The 9th World Congress of Biomechanics (Taipei) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hisao Honda
2. 発表標題 Chirality of cardiac myocytes determines left-handed helical looping of the embryonic heart
3. 学会等名 The 55th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 本多久夫
2. 発表標題 初期心臓の左巻きねじれは細胞配置の異方的収縮・拡大を介しておこなわれる
3. 学会等名 第31回日本数理生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本多久夫
2. 発表標題 初期胚心臓の左巻きらせんループは心筋細胞の異方的変形で生じる
3. 学会等名 第91回形の科学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hisao Honda, Takaya Abe, Toshihiko Fujimori
2. 発表標題 Mechanism of chirality formation in cardiac looping
3. 学会等名 The 52th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本多久夫、阿部高也、藤森俊彦
2. 発表標題 初期心臓におけるキラリティーの出現
3. 学会等名 第86回形の科学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hisao Honda, Takaya Abe, Toshihiko Fujimori
2. 発表標題 Appearance of a chiral structure in cardiac looping in the embryonic heart
3. 学会等名 European conference of mathematical and theoretical biology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hisao Honda, Takaya Abe, Toshihiko Fujimori
2. 発表標題 Appearance of a chiral structure in cardiac looping
3. 学会等名 The 51th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biology
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hisao Honda, Takaya Abe, Toshihiko Fujimori
2. 発表標題 Cardiac looping is caused by asymmetric cell proliferation and chiral cell behavior
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biology
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 本多久夫、阿部高也、藤森俊彦
2. 発表標題 チューブが螺旋に変形する
3. 学会等名 第83回形の科学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 本多久夫、阿部高也、藤森俊彦
2. 発表標題 マウス初期胚心臓の螺旋ループ形成は細胞増殖の部域差に加えて分裂細胞のキラルな振る舞いを考えると説明できる
3. 学会等名 第27回日本数理生物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hisao Honda
2. 発表標題 Simulations of morphogenesis of multicellular organisms by vertex dynamics
3. 学会等名 BIRS Workshop “Mathematics for Developmental Biology” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Hisao Honda and Tatsuzo Nagai	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 192
3. 書名 Mathematical Models of Cell-based Morphogenesis	

1. 著者名 本多久夫	4. 発行年 2024年
2. 出版社 共立出版	5. 総ページ数 209
3. 書名 DNAからの形づくりー情報伝達・力の局在・数理モデル	

〔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
---------	---------