

平成28年4月19日

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学

動物発生で細胞分裂を同調させる新規の調節メカニズムを発見

～ウサギとカメが同時にゴールするための仕組み～

研究成果のポイント

- 1 ホヤを材料に、動物の発生において、細胞分裂が同調して進む段階から同調しない段階に移行する仕組みを解明しました。
- 2 ホヤの表皮細胞は、一斉に分裂する場合でも分裂の準備に必要な時間は細胞ごとに異なっていることがわかりました。
- 3 動物の発生が進行する際の、細胞分裂の巧妙な調節機構の理解を深める成果です。

国立大学法人筑波大学 生命環境系 笹倉靖徳教授、同大学院 小椋陽介博士(現在は国立研究開発法人理化学研究所研究員)は、脊椎動物に近い体を持つホヤを用いて、動物の体作りにおいて細胞分裂の時期が調節される新しい仕組みを発見しました。

一般に、動物の発生初期の段階では、各細胞は同じ時期に、一斉に分裂します。これを同調分裂と呼びます。発生が進み体の各部分が作られてくると、分裂は同調しなくなります。このように細胞分裂の時期が調節されていく現象は古くから知られているものの、その仕組みはよくわかっていませんでした。

本研究では、ホヤの体の外側を覆う表皮細胞に注目して研究を行いました。表皮細胞はホヤが幼生になる過程で11回の分裂を行いますが、そのうち10回は同調分裂で、11回目だけが同調しない分裂となります。本研究ではまず、11回目の分裂が同調しなくなる仕組みを調べました。すると、細胞が分裂する準備として必要な「DNA複製」にかかる時間が、細胞ごとに異なっていることがわかりました。そこで10回目の分裂についてもDNA複製の時間を調べたところ、同じように細胞ごとに異なっていることがわかりました。しかも10回目の分裂時は、DNA複製と分裂の間にある第2の準備時間(G2期)が、DNA複製と逆になっていること、つまりDNA複製が長い細胞はG2期が短く、複製が早い細胞はG2期が長いことがわかりました。DNA複製とG2期を合計するとだいたい同じ長さになるため、細胞は結果的に同調して分裂します。一方、11回目の分裂時には、どの細胞でもG2期が同じ長さになるため、DNA複製の時間差により、分裂時間は細胞ごとに異なることとなります。このように、ふたつの準備にかかる時間を調節することによって細胞分裂の同調性を制御する仕組みは、これまで知られていませんでした。これを機に今後、細胞分裂の調節機構の理解が深まることが期待されます。

本研究の成果はCellグループの雑誌「Developmental Cell」で、米国東部時間4月18日12時付(日本時間4月19日午前1時)でオンライン公開されます。

* 本研究は文部科学省及び日本学術振興会の科学研究費補助金、東レ科学振興会の研究助成金のもとで行われました。

研究の背景

動物の複雑な体も、そもそもは受精卵という1個の細胞から作られます。この体作り＝発生の過程では、まず細胞の数を増やすために活発な細胞分裂が行われます。このとき、発生初期の細胞分裂は基本的に各細胞が一斉に、しかも同調して分裂するという特徴があります。発生が進むと、細胞は個々の組織や体の場所といった独自性を獲得し、それぞれの必要に応じたタイミングで、歩調を合わせることなく分裂するようになります。

このように、発生の過程で細胞は分裂のタイミングを、歩調を合わせた同調分裂から同調しない分裂へと変えていくのですが、この分裂パターンの変化がどのような仕組みで生じるのかについては、多くの謎が残されていました。

ホヤ(図1)は海に生息する骨を持たない動物(無脊椎動物)ですが、最新の知見では我々ヒトなど背骨を持つ動物(脊椎動物)に最も近い、兄弟ともいえる無脊椎動物であることがわかっています。ホヤにおける発生などの仕組みはヒトととても似ているため、ホヤの研究から得られた知識は、我々の体作りを理解するのにも役立ちます。また、ホヤの体は非常に単純な作りをしているので、複雑な脊椎動物の体では調べることが難しいことも、ホヤを用いればわかることが多いため、発生の研究に適した動物です。

研究内容と成果

本研究では、ホヤの皮膚の細胞(表皮細胞)に着目して研究を進めました。ホヤの表皮細胞は、ホヤが受精してから幼生になるまでに11回分裂することがわかっています。このうち、1回目から10回目までの分裂は、だいたいどの位置の表皮細胞でも同じタイミングで、同調して分裂します。ところが、11回目の分裂は同調しておらず、体の後ろ側を作る細胞の方が早く分裂し、前を作る細胞が遅く分裂します。このように、たった1回の分裂(約1時間)の間に、表皮細胞は分裂のパターンを同調したものから同調しないものへと変化させます。

発生過程で細胞が分裂するためには、分裂前に遺伝情報(DNA)を複製することと、その他の分裂準備の2段階の準備を行う必要があります。前者に必要な時間はDNA複製期(S期)、後者に必要な時間はG2期と名付けられています。イメージとしては下記のようになります(注1)。

……S期→G2期→分裂期(M期)→S期→G2期→M期→S期……

細胞分裂(M期)を一斉に、同調させて進めるためには、その前に生じるS期やG2期の長さが細胞ごとに同じぐらいになる必要があると考えられます。11回目の分裂が同調しないのは、おそらくこれらの時間が細胞ごとに異なるのだらうと推測されました。そこで細胞ごとにS期とG2期の長さを測定したところ、細胞ごとにS期の長さが異なっていることがわかりました(図2)。具体的には、早く分裂する体の後ろ側の細胞のS期のほうが短く、遅く分裂する前側の細胞のS期は長いことがわかりました。G2期についてはそのような長さの違いはありませんでした。

次に、同調している分裂時を調べました。予想では、S期の長さについては、細胞ごとの違いはないと思われました。そこで、10回目の分裂に至る際の表皮細胞のS期の長さを測定しました。すると、予想に反して、S期の長さは細胞ごとに異なっていました。しかもその違いは11回目と同じで、後ろの細胞のほうが短く、前の細胞のほうが長いというものでした。つまり、表皮細胞は10回目の分裂のときに、既に11回目の同調しない分裂の「準備」をしていることとなります。

そうすると、10回目の分裂時の一斉同調の仕方が問題となります。そこでG2期の長さを測定しました。すると、10回目の分裂前には、G2期の長さがS期と逆のパターンで細胞ごとに異なっていること、具体的には、G2期の長さは後ろの細胞ほど長く、前の細胞ほど短いことがわかりました(図3)。S期とG2期の長さが細胞ごとに逆になっていることで、合計すると10回目の分裂までの準備時間は細胞ごとに同じとなり、細胞は同じタイミングで分裂することがわかりました(図4)。このG2期の細胞ごとの違いは、10回目の分裂が終わると失われます。このことにより、11回目の分裂では、S期の長さが異なるため、後ろの細胞のほうが早く分裂し、前の細胞のほうが遅く分裂するようになるの

です。

このように、ホヤの表皮細胞は、10 回目の分裂時に前もって S 期の長さを細胞ごとに変化させておくことで、次の 11 回目の分裂時に同調しない分裂へと速やかに移行できるよう、**あらかじめ**準備していたのです。さらに、実験的に 10 回目の分裂から同調しないようにしたところ、ホヤの体作りに異常が生じることも判明しました。つまり、10 回目の分裂は同調して分裂する必要があることから、細胞ごとに G2 期の長さをさらに調節して、細胞分裂が**見かけ上**同じタイミングで進むように調節しているのです。

今後の展開

イメージとしては次のような寓話のパロディーを想像してみてください。ウサギとカメが、マラソンで一緒にゴールをしようと約束しました。両者が同じ速度で走って一緒にゴールするためには、足の長いウサギはゆっくりと足を動かし、足の短いカメは足を速く動かす必要があります。このように、見かけ上の時間は同じであっても、実はそれぞれに起こっていることは正反対なのです。ホヤの表皮細胞でも同じようなことが生じています。このような制御はこれまで知られておらず、本研究をきっかけに、さまざまな動物の発生の過程で、細胞分裂のタイミングが巧妙に調節されている仕組みの解明が期待されます。

参考図

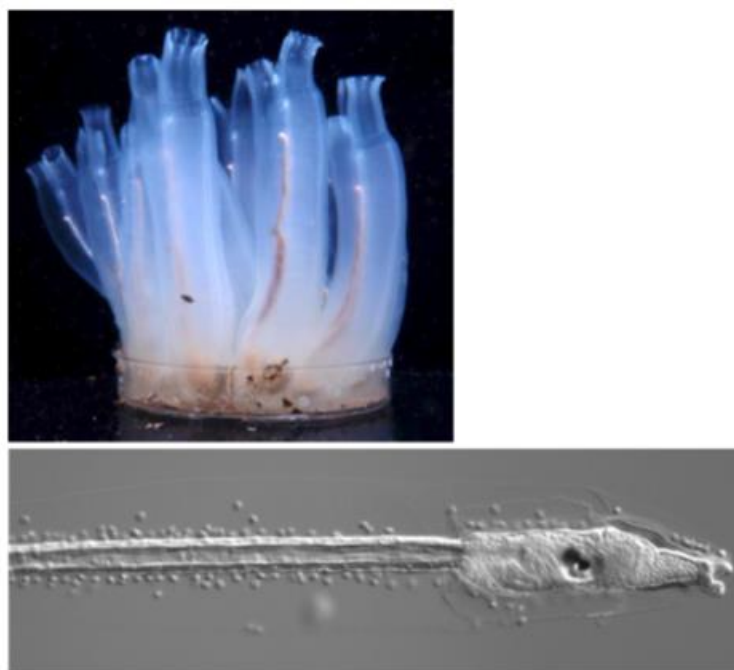


図1 ホヤ（カタユウレイボヤ）の成体（上）と幼生（下）。ホヤの幼生は魚やオタマジャクシに似ており、ホヤが脊椎動物にもっとも近い無脊椎動物であることがわかる。

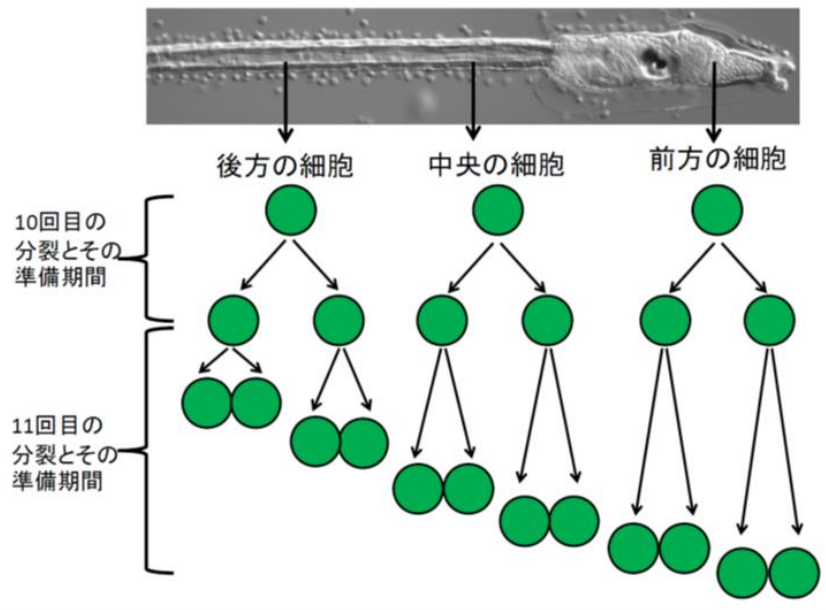


図2 表皮細胞の10回目と11回目の分裂のタイミング。緑が表皮細胞を表す。分裂により細胞は2つに増える。10回目の分裂はどの細胞も同じタイミングで分裂するが、11回目の分裂は体の位置により時期が異なる（矢印の長さが時間を表している）。体の後ろ側の細胞は11回目の分裂を早く行い、前側の細胞は遅く行う。分裂の時間が細胞ごとに異なるのは、分裂の前段階に必要な準備時間の長さが異なるためである。

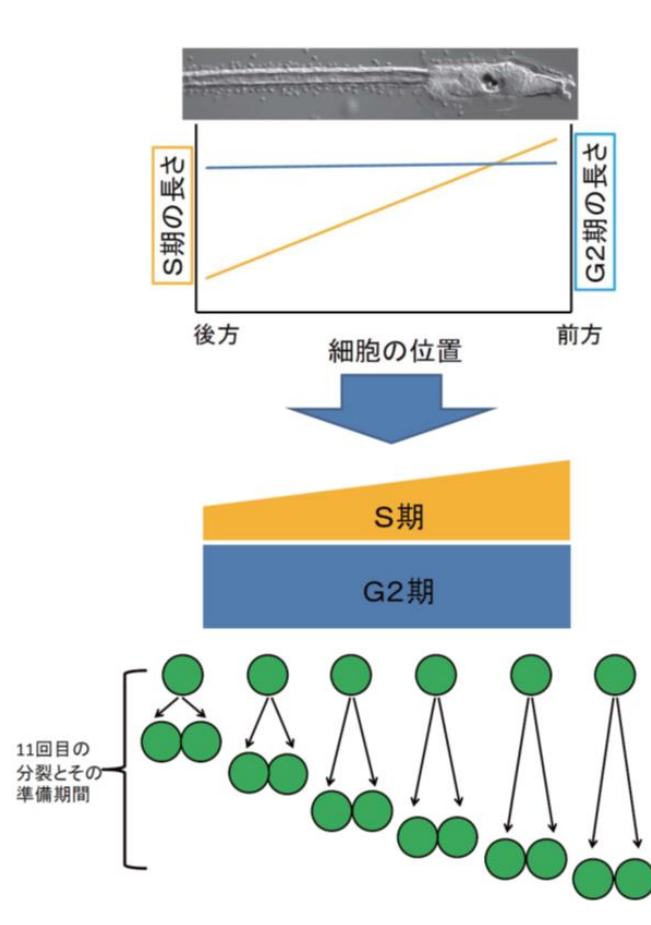


図3 11回目の分裂前のS期とG2期の長さ。S期の長さ（黄色）は細胞の位置により異なるが、G2期の長さはほぼ同じである。つまり11回目の細胞分裂の時期はS期の長さで決められている。

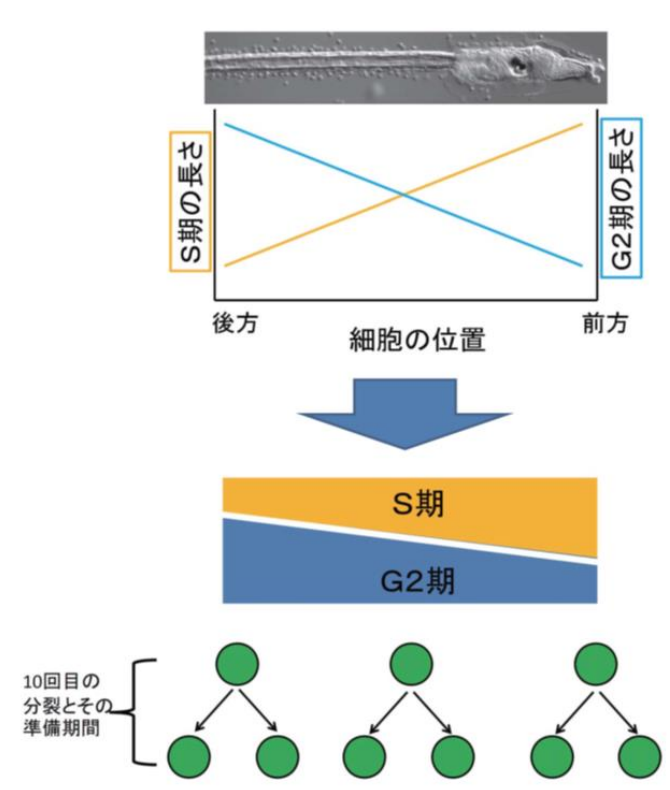


図4 10回目の分裂前のS期とG2期の長さ。S期の長さとG2期の長さは逆の関係になっており、両方を合計すると、分裂に至るまでの準備時間はすべての細胞で一定となる。

注

注 1: 発生の時期によって細胞周期のパターンは変化する。本研究で扱っている時期ではこのようになっている。また、分裂の準備などの表現は、より専門的には別の表現もあるが、本稿ではわかりやすさを重視してこのような表現とした。

掲載論文

【題名】 Developmental control of cell-cycle compensation provides a switch for patterned mitosis at the onset of chordate neurulation

(ホヤの中枢神経の形成時に見られる、細胞分裂の非同調化をオンにするスイッチは、発生機構と強く結びついた細胞周期の相補的な制御関係により担われる)

【著者名】小椋陽介^{1,2}、笹倉靖徳¹

1. 筑波大学 生命環境系/大学院生命環境科学研究科; 2. 理化学研究所 多細胞システム形成研究センター

【掲載誌】 *Developmental Cell* 37, 1-14, April.18, 2016

doi.org/10.1016/j.devcel.2016.03.013

問い合わせ先

氏名 笹倉 靖徳 (さくら やすのり)

筑波大学・生命環境系 教授