

細胞社会の秩序は、フォースによって守られる

～細胞集団が細胞間張力を使って「秩序を乱す不良な細胞」を感知・排除することを発見～

【記者発表:11月22日(金)15時～@大阪大学吹田キャンパスおよびオンライン】

(記者発表終了後希望者を対象にゼブラフィッシュ飼育部屋を含む研究室見学を合わせて開催)

【研究成果のポイント】

- ◆ 動物のからだを構成する細胞が、細胞間張力という物理的な力(フォース)を利用して隣り合う細胞同士で互いに不具合がないか監視し合っていることを発見した。
- ◆ 適切に動作できない具合の悪い不良細胞^{※1}が生じると、隣接細胞は細胞間張力の変化を介して不良細胞の出現を感知し、不良細胞に細胞死^{※2}を誘導することがわかった。
- ◆ 細胞間張力を介した不良細胞の感知・除去は健康なからだを作るのに必須であり、これが機能しないと細胞の配置があべこべになったり腫瘍が生じたりすることがわかった。

❖ 概要

大阪大学微生物病研究所の石谷太教授、青木佳南特任助教らの研究チームは、九州大学生体防御医学研究所との共同研究により、動物のからだを構成する細胞集団の秩序が細胞間の張力(フォース)によって守られることを明らかにしました。

動物のからだづくり(発生)や再生の過程では、細胞が分裂し膨大な数の細胞を生み出しますが、その過程では突発的な異常がある一定の頻度で生じます。これまで、動物組織がこのような異常を回避・克服し、健康性を維持する能力を備えていることは予見されていましたが、この異常回避を担うメカニズムの実体は未知

の部分がまだ多く残されています。石谷教授らは以前に、生きた組織の細胞や分子の動態を観察するイメージング解析^{※3}に適したモデル脊椎動物ゼブラフィッシュ^{※4}を用いて、からだを作る細胞集団の中に、発生の進行に必要な化学信号を適切に作動できない不良細胞が頻繁に生じてしまうことと、これら不良細胞が細胞死により除去されることで細胞集団の秩序が回復し、発生が正常に進行できることを明らかにしていました(Akieda et al., *Nature Commun* 2019^{※5})。しかしながら、細胞集団がどのようにして不良細胞の出現を感知しているのかは不明でした。今回、研究チームは、引き続きゼブラフィッシュを使った解析を行い、細胞集団が化学信号を細胞間張力(フォース)に変換することによって、隣り合う細胞同士で互いの化学信号の



図1)細胞集団は細胞間張力(フォース)を利用して、隣り合う細胞同士で互いの具合を監視しあっており、不良細胞が生じると、隣接細胞は細胞間張力の変化を介して不良細胞の出現を感知し、不良細胞に細胞死を誘導する

Press Release

作動具合を監視しあっており、化学信号を適切に作動できない不良細胞が生じると、隣接細胞は細胞間張力の変化を介して不良細胞の出現を感知し、不良細胞に細胞死を誘導することを発見しました(図1)。また、この細胞間張力を介した不良細胞の感知・除去が、秩序を持った健康な組織・個体を作るのに必須であることも示しました。

この発見は、細胞同士が物理的な力(ひっぱり合う力)を利用してお互いを監視し合うという細胞社会の新たな秩序維持機構の存在を明らかにしたものです。また、同様の機構は、化学信号によって再生・維持される成体の様々な臓器においても起こることが予見され、信号作動が異常な不良細胞を起源として生じるがんなどの疾患に対する防御機構の理解にもつながる知見です。本研究成果は、米国科学誌「Science Advances」に、2024 年 11 月 15 日に公開されました。

❖ 研究の背景

モルフォゲン勾配という化学的信号システムが、秩序ある細胞配置を確立する：

健康なからだを作りあげ、維持するためには、特定の機能を備えた細胞を適切な位置に適切な数だけ配置する必要があります。このような秩序正しい細胞配置は、モルフォゲン勾配^{※6}と呼ばれる化学信号の活性勾配によって作り上げられます。例えば、哺乳類を含む脊椎動物の胚^{※7}(発生初期の赤ちゃん)の前後軸に沿った細胞配置パターンの形成は、モルフォゲン勾配の一種である Wnt モルフォゲン勾配によって作り上げられます(図2 A)。まず、初期胚の後方領域から Wnt タンパク質が分泌されます。Wnt の分泌源に近い後方領域の細胞では、高濃度の Wnt にさらされた結果、Wnt シグナルと呼ばれる化学的信号が強く活性化します。一方で、前方に位置する細胞では Wnt 濃度が低いために Wnt シグナルがほとんど活性化しません。結果として胚の前後方向に沿って Wnt シグナル強度の勾配(モルフォゲン勾配)が形成され、この勾配に沿って各細胞が自身の位置情報を把握し、その位置に適合する運命を選択します。より具体的には、後方に位置する細胞では、Wnt シグナルが強く働いた結果として、後方神経組織に相応しい細胞(脊髄など)に分化するための遺伝子発現が誘導されます。一方で、前側に位置する細胞では、Wnt シグナルが働かない結果、前方神経組織に相応しい細胞(終脳など)に分化するための遺伝子発現が誘導されます。このようにして、初期胚の前後に沿った規則正しい細胞配置が作り上げられます。また重要なことに、このような Wnt モルフォゲン勾配は、初期胚だけでなく、構築途上の脳や、心臓、肝臓、腎臓など種々の組織で形成され、それぞれの組織に適切な細胞配置を生み出します。さらに、再生や細胞の入れ替わりが起こる成体組織(肝臓や腸上皮など)でも Wnt モルフォゲン勾配が形成され、組織部位に適した運命(増殖や機能細胞への分化など)を細胞に誘導し、組織の構造を維持します(図2B)。また、Wnt モルフォゲン勾配を乱すような細胞(Wnt シグナルが異常に活性化した細胞)は、がんなどの疾患を引き起こしうることがよく知られています。このようなことから、健康な組織を確実に作り出し維持するためにはモルフォゲン勾配の正確な形成・維持は必須です。

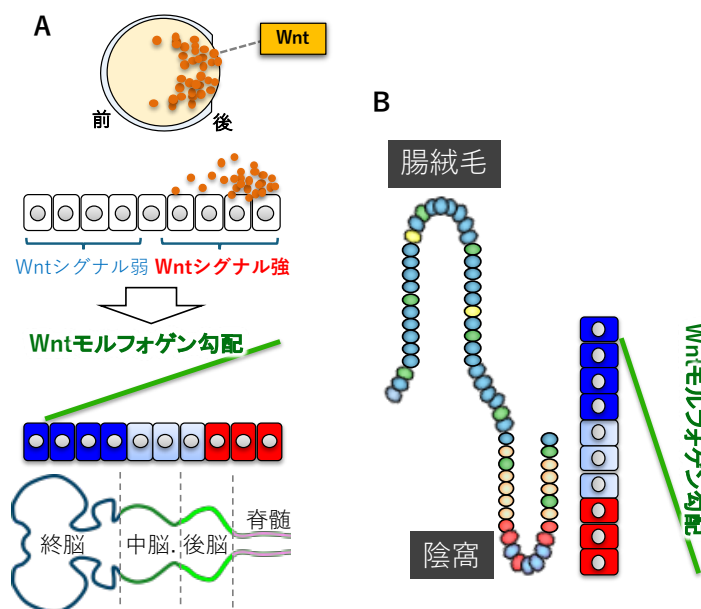


図2)モルフォゲン勾配が、秩序ある細胞配置を確立する

A. Wnt モルフォゲン勾配による脳の前後パターン形成

B. Wnt モルフォゲン勾配は腸のパターンの形成・維持も担う

不良細胞は細胞死により除去される：

Press Release

石谷教授らは以前に、健康な親から生まれた正常なゼブラフィッシュ胚において、Wnt シグナルを適切に作動できない不良細胞(本来シグナルが活性化されるべき領域で不活性だったり、シグナルが動くべきでない領域で活性化している細胞)が頻繁に生じることと、これら不良細胞が細胞死により除去されることを明らかにしていました(図3; Akieda et al., *Nature Commun* 2019)。こうした不良細胞の出現は、成体組織で生じると“がんの一因”になることは古くから知られていましたが、近年、免疫系が未発達なヒトやマウスの着床前胚においても不良な細胞が高頻度で出現し時間経過とともに消失することが明らかにされています(van Echten-Arends et al. *Hum Reprod Update* 2011; Lightfoot et al., *Dev Biol* 2006; Greco et al., *New Engl J Med* 2015; Bolton et al., *Nature Commun* 2016)。この事実は、動物組織が免疫系を使わずに不良細胞を排除する能力の存在を示唆しています。しかしながら、動物組織がどのようにして不良細胞の出現を感知しているのかは不明でした。

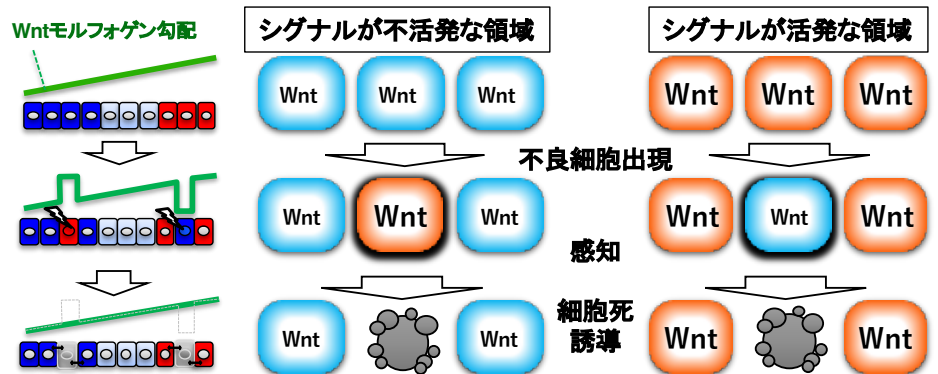


図3)モルフォゲン勾配を乱す「シグナル異常を持つ不良細胞」が頻繁に生じることが、それらは細胞死を起こして排除される。

❖ 研究の内容

細胞間張力(フォース)を利用して不良細胞の出現を感知する:

今回の課題解決の糸口となったのは、Wnt シグナルと細胞接着分子カドヘリンの連関でした。石谷教授らは以前に、Wnt モルフォゲン勾配が形成される組織において Wnt シグナルの強さが細胞膜のカドヘリンの量に変換されることと、不良細胞の除去にカドヘリンの存在が必須であることを見つけていました(図4上段、Akieda et al., *Nature Commun* 2019)。カドヘリンは、細胞膜を貫通するタンパク質であり、細胞外では隣接細胞のカドヘリンと結合することで細胞接着を形成しますが(図4上段)、細胞内ではアクチンミオシン複合体と結合することで引っ張る力(張力)を発生させます(図4上段、黄色矢印)。このため、カドヘリンを介して結合する細胞と細胞の間にはお互いを引っ張り合う力、細胞間張力が生じます。石谷教授らは、このアイデアから、「Wnt シグナルの強さが細胞膜のカドヘリンの量に変換され、最終的に張力に変換される」という仮説を立て、ゼブラフィッシュ胚で検証を行いました。その結果、この仮説が正しく、Wnt シグナルが活発な領域では強い張力が発生し、不活発な領域では張力が弱いことがわかってきました(図4上段)。

さらに、このシグナルの張力への変換が不良細胞の感知に関わることを発見しました(図4)。具体的には、①場に適さない Wnt シグナル活性を持った不良細胞が生じると、②その細胞で張力が異常変化し、局所的な張力異常が生じること(シグナルが高すぎると張力が異常に増え、低すぎると張力が異常に低下すること)、不良細胞で張力異常が生じた結果として隣接細胞との細胞間張力のバランスが崩れ、③隣接細胞が不良細胞に引き寄せられ(あるいは遠ざかり)、この急激な隣接細胞の動きがストレスとなって、④細胞膜の物理的ストレスによって開閉するカルシウムイオンチャネル PIEZO が開いてカルシウムイオンが隣接細胞内に流入し、それを受けて⑤隣接細胞がアネキシン A1(Anxa1)という分子を放出することで不良細胞を殺す、という不良細胞の感知・排除の一連のプロセスが明らかになりました。

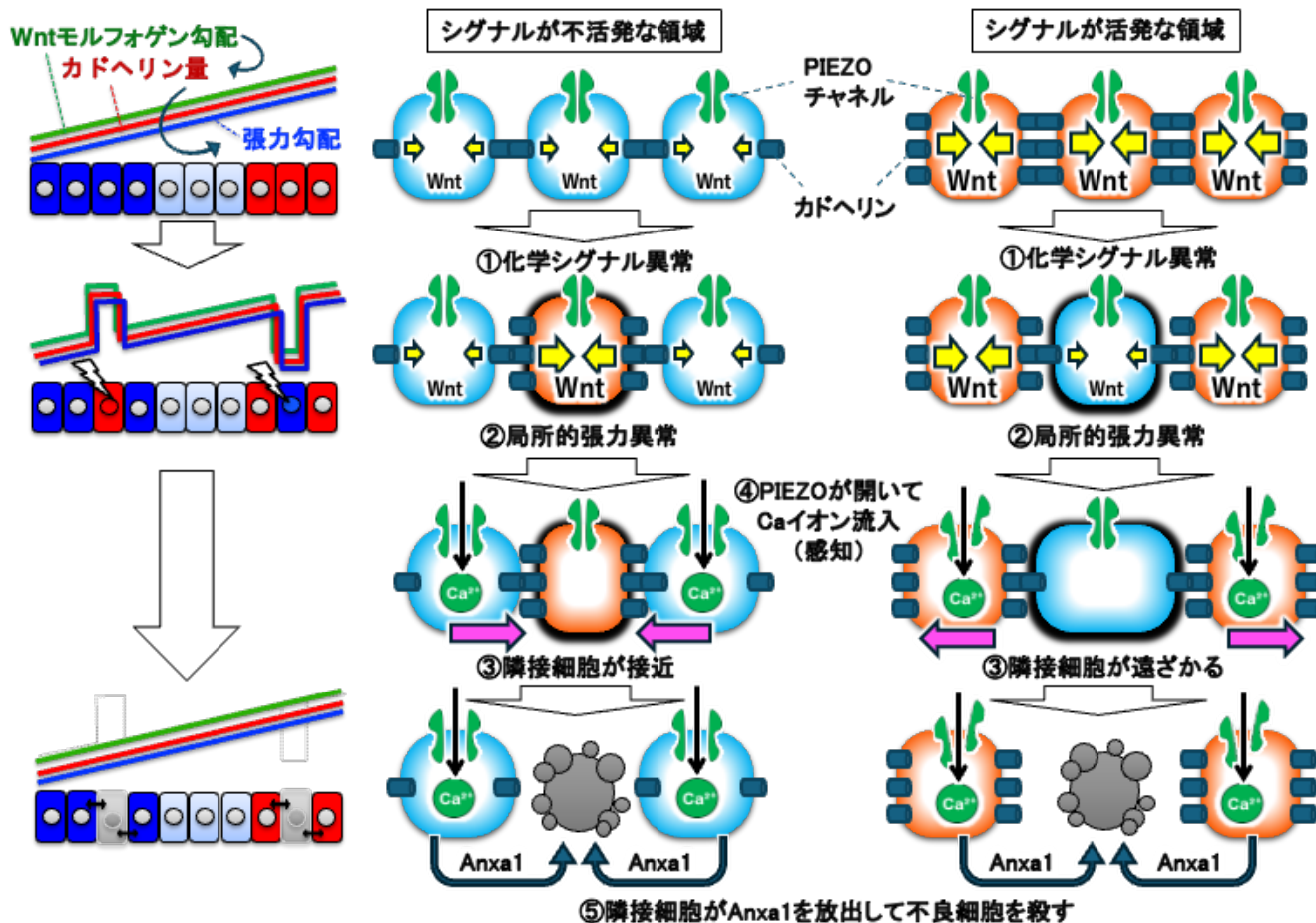


図4)隣接細胞は、細胞間張力を利用して不良細胞の出現を感知し、細胞死を誘導することで集団の秩序を回復する

また、Anxa1 や PIEZO の機能を阻害したゼブラフィッシュを作製したところ、自然発生した不良細胞が排除されずに蓄積して Wnt モルフォゲン勾配が乱れ、脳や脊髄の細胞配置があべこべになり、一部の個体では腫瘍形成が起きました(図5)。すなわち、この細胞間張力を介した不良細胞の感知・除去が、秩序正しい細胞配置を持った健康な組織・個体を作るのに必須であることが示唆されました(Aoki et al. *Science Adv* 2024)。

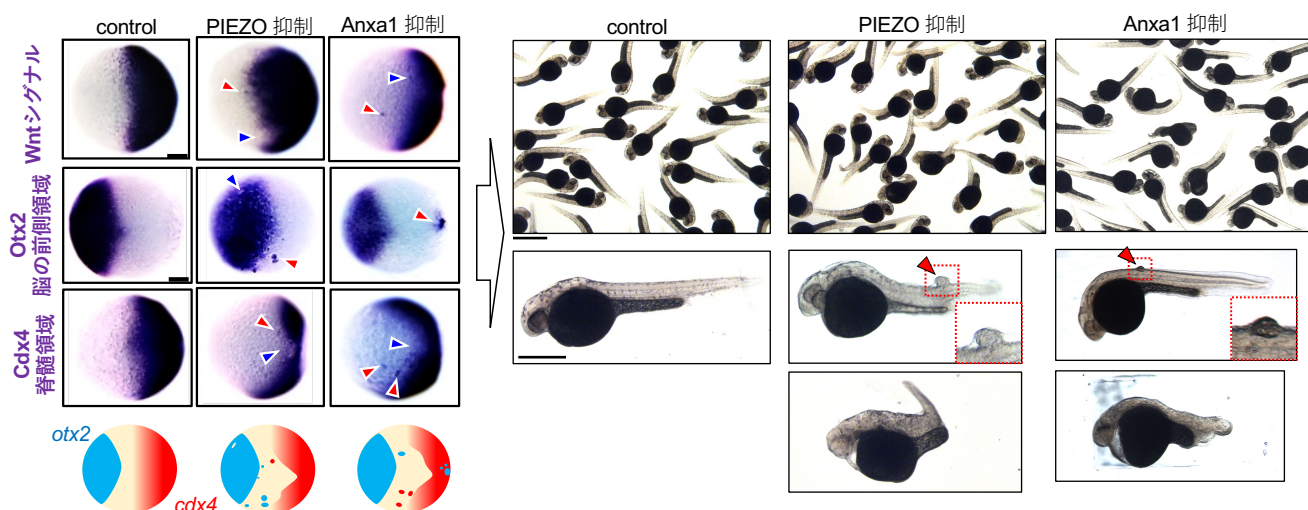


図5)PIEZO や Anxa1 を抑制すると、不良細胞が蓄積して脳や脊髄の細胞配置があべこべになり、一部の個体では腫瘍が形成される

❖ 本研究成果の意義、発展性

今回の研究では、ゼブラフィッシュ胚における Wnt モルフォゲン勾配をモデルに「細胞間張力を介した不良細胞の感知・排除機構」を明らかにしましたが、上述の通り、Wnt モルフォゲン勾配は多様な臓器の形成・維持過程で一生を通じて働いており、また、種を超えて保存されたシステムであるため、この「不良細胞感知・除去機構」がヒトを含む哺乳類の様々な臓器でも機能し、健康な形態形成と恒常性維持を支えている可能性が期待できます。また、モルフォゲン勾配には Wnt タンパク質により作り出される Wnt モルフォゲン勾配だけでなく、Shh タンパク質が作り出す Shh モルフォゲン勾配など多様なタイプが存在し、それぞれに異なる細胞の配置を制御しています。こうした別のモルフォゲン勾配においても同様の制御が働く可能性も大いに期待できます。

また、重要なことに、モルフォゲン勾配を作り出す Wnt や Shh のシグナル異常は、がんの起源となると考えられています。例えば、大腸がんの 70-80% では Wnt シグナルの異常活性化が起きており、Wnt シグナルが異常活性化した細胞が大腸がんの起源となりうると考えられています。注目すべきことに、Wnt シグナル異常活性化細胞をマウスの腸に少数導入すると、E カドヘリンの発現が上昇し、細胞死を起こすことが報告されており (Wong et al., *J. Cell Biol.* 1998)、この事実は、我々が見つけた不良細胞排除機構がマウスの腸でも機能する可能性を期待させます。加えて、この不良細胞排除に関わる分子群である E カドヘリンや ANXA1 は腫瘍抑制因子としても知られており、このことは、不良細胞排除機構と腫瘍抑制の密接な関係を示唆しています。

また、本研究は、細胞生物学・発生生物学にも新たな視点をもたらします。細胞集団に生じた不良な細胞が排除される現象は古くから知られており、「細胞競合」と呼ばれ、国内外の細胞生物学者によって研究が進められてきました。細胞競合は、50 年ほど前に、タンパク質合成能力の低い不良細胞をショウジョウバエ組織に人為的に導入すると正常細胞とのコミュニケーションを経て排除される現象として最初に発見されました (Morata & Ripoll *Dev Biol* 1975)。その後、ショウジョウバエや哺乳類培養上皮をモデルとして「人為的に誘導した不良細胞 (発がんシグナルが活性化した細胞など) と正常細胞の細胞競合」を対象としたメカニズム解析が進められてきましたが、細胞競合は人工的にしか観察できておらず、細胞競合が生理的環境で機能する生命現象なのかさえも不明でした。また、隣接細胞が不良細胞を感知するメカニズムの理解は進んでいませんでした。我々は、5 年前の研究で、細胞競合による不良細胞排除が生理的に起こることを世界に先駆けて報告し (Akieda et al., *Nature Commun* 2019)、さらに本研究では、力学の視点を組み合わせた独自のアプローチにより不良細胞の感知機構を解明することに成功しました (Aoki et al., *Science Adv* 2024)。つまり、この研究は、細胞競合の分野を大きく前に進める研究といえます。

また、ヒトを含む動物は細胞の集合体、いわゆる多細胞体ですが、これまで「多細胞体の形成プロセスにおいて個々の細胞がコミュニケーションし合うこと」はよく知られていましたが、今回の研究により「多細胞体を構成する個々の細胞が互いの健康状態を監視し合っていること」や「監視に物理的な力(フォース)を使っていること」が初めて明らかになりました。つまり、本発見は、多細胞の概念に新たな視点をもたらす重要な成果といえます。

❖ 特記事項

本研究成果は、米国科学誌「Science Advances」に 11 月 15 日(金)に公開されました。

タイトル: “**Mechano-gradients drive morphogen-noise correction to ensure robust patterning**”

著者名: Kana Aoki, Taiki Higuchi, Yuki Akieda, Kotone Matsubara, Yasuyuki Ohkawa, Tohru Ishitani

DOI: [10.1126/sciadv.adp2357](https://doi.org/10.1126/sciadv.adp2357)

Press Release

なお、科学研究費補助金(21H05287、23H04705、22H02820、23K18242、22H04845、21K15085、22K15104、21J01076)、AMED-CREST(24gm2010001h0001)、セコム科学技術財団、公益財団法人武田科学振興財団研究助成、公益財団法人コーセーコスメトロジー研究財団などの支援を受け、実施されました。

❖ 用語説明

※1 不良細胞

機能が破綻した細胞、あるいは、場に不適応で組織機能に負の影響を及ぼしうる細胞。

※2 細胞死

多細胞生物が発生、機関形成する際、生体の恒常性を維持するために細胞が計画的に排除される「アポトーシス」と、組織障害などで細胞が死ぬ「ネクローシス」の2種類がある。本研究における細胞死はアポトーシスを指す。

※3 イメージング解析

生物の体内における細胞動態、細胞内の分子動態を可視化する研究方法。最も多くの情報を得ることができ、生命現象を最も効果的に理解できる方法の一つである。対象とする生物の透明度が高ければ体内深部までイメージングが可能で、かつ対象とする生物が小さければ分子動態、細胞動態、個体の変化を同時に把握できる。このため小さく透明度の高い生物に対して極めて有効である。マウスなど大きな動物で行う場合は、臓器を取り出したりレンズを体内に入れる、あるいは動物を殺して固定し透明化などの処理を施す必要がある。

※4 ゼブラフィッシュ

ヒマラヤ周辺の温帯地域の池の浅瀬や田んぼのそばに棲息するコイ科の淡水魚。胚発生が早く(受精から基本的な体が出来上がるまで24時間程度)、胚が小さく透明なため、イメージング解析に最も適したモデル脊椎動物であると考えられている。また、人と類似した遺伝子、細胞、臓器を有し、かつ、容易に飼育・実験操作できることなどから、「ヒト疾患研究の第3のモデル動物」として米国NIH(国立衛生研究所)に指定されている(第1、第2のモデルはマウスとラット)。本国では同サイズの小型魚類としてメダカが有名であり、近年の研究論文数や研究者人口はゼブラフィッシュの方が圧倒的に多いにも関わらず、よく混同される。メダカが遺伝学解析に適しているのに対してゼブラフィッシュは胚を用いた解析などに適しており、研究用途が異なる。どちらも優れた実験動物である。

※5 Akieda et al., *Nature Commun* 2019

2019年10月 *Nature Communications* 掲載研究成果

タイトル: “Cell competition corrects noisy Wnt morphogen gradients to achieve robust patterning”

著者名: Yuki Akieda, Shohei Ogamino, Hironobu Furuie, Shizuka Ishitani, Ryutaro Akiyoshi, Jumpei Nogami, Takamasa Masuda, Nobuyuki Shimizu, Yasuyuki Ohkawa, & Tohru Ishitani

<https://www.nature.com/articles/s41467-019-12609-4>

参考: 2019年10月17日プレスリリース

組織・臓器の発生プロセスのエラー回避機構を発見-がんや先天性疾患などの発症機構理解に新たな視点-

https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20191017_1

※6 モルフォゲン勾配

生物の体あるいはそれを構成する組織にパターンを与える分子システム。生物の体や生体組織が正常に機能するためには、特定の機能を備えた細胞を適切な位置に適切な数だけそれらの内部に配置する必要がある。このような細胞配置(パターン)は、モルフォゲン勾配によって作り上げられる。モルフォゲンは発生源から濃度勾配を持って発せられ、その濃度に応じて異なる強さの情報を細胞に入力し、結果としてモルフォゲン情報強度の勾配(モルフォゲン勾配)が形成され、この勾配に沿って各細胞が自身の位置情報を把握し、その位置に適合する運命を選択する。ショウジョウバエで「ビコイド」という分子の濃度勾配が、生体の「前」と「後」を作るモルフォゲンであることを世界で初めて発見したドイツの Nusslein-Volhard は、1995 年ノーベル医学生理学賞を受賞している。

※7 胚

胚とは、受精卵から発達・成長途上の赤ちゃんを指し、人間でいえば「母親のお腹の中で発達・成長中の胎児」に相当する。