

対称か非対称か：細胞分裂パターンの二者択一

～To be (asymmetric) or not to be, that is the question～

ポイント

- ・細胞が「対称分裂」と「非対称分裂」のどちらかを選ぶのは、PAR 複合体群に依存する。
- ・4 種類の PAR 複合体が自律的に非対称パターンを確立することで、分裂様式を決定する。
- ・PAR 複合体間の相互作用を変動させることで、分裂様式の二者択一を人為的に操作できる。

概要

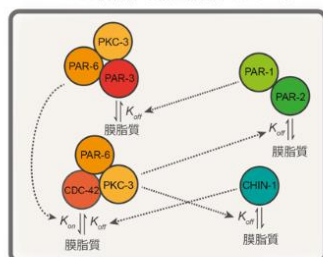
北海道大学遺伝子病制御研究所と国立シンガポール大学を兼任する茂木文夫教授、国立シンガポール大学の Yen Wei Lim 博士課程学生（研究当時）、理化学研究所生命機能科学研究センターの Fu-Lai Wen 基礎科学特別研究員（研究当時）、Prabhat Shankar 研究員（研究当時）、柴田達夫チームリーダーらの国際共同研究グループは、細胞が分裂する際に「対称分裂*1」または「非対称分裂*2」のどちらかを選択するメカニズムを明らかにしました。

ヒトを含む多細胞生物では、体づくりの過程で細胞分裂が活発に行われます。受精卵は、分裂を繰り返して多様な細胞種を生み出し、それぞれを増殖させることで細胞集団の組織をつくります。細胞分裂には二つの異なる様式が存在することが観察されています。「対称分裂」においては文字通り、大きさや性質が同じ娘細胞が生み出され、「非対称分裂」では異なる大きさや性質を持った細胞が形成されます。「非対称分裂」は細胞種の多様性を促進し、「対称分裂」は組織の大きさを定義するため、分裂様式の選択は体づくりにおいて精密に調整される必要があります。

研究グループは、線虫^{*3} (*C. elegans*) の胚発生において「対称分裂」する細胞と「非対称分裂」する細胞を比較解析することで、二つの分裂様式は「細胞極性因子 PAR 複体の相互作用による自律的な空間パターン形成」に依存していることを突き止めました。さらに PAR 複体の相互作用を変動させることで、二つの細胞分裂様式を人為的に操作できることが実証されました。これらの結果から、PAR 複体が自律的にパターン形成する能力が、分裂様式の使い分けに重要な役割を果たしていることを解明しました。本研究成果は、体性幹細胞^{*4} が二つの細胞分裂様式を使い分ける仕組みの理解に繋がり、分裂様式を人為的に操作する技術開発が促進されることが期待できます。

なお、本研究成果は、日本時間 2021 年 7 月 7 日（水）公開の *Cell Reports* 誌にオンライン掲載されました。

PAR 複体の相互作用ネットワーク



自律的な相互作用による非対称パターン形成

自律的な相互作用によるパターン形成が起こらない

非対称分裂



対称分裂



PAR 複体の自律的なパターン形成が、細胞分裂の非対称性または対称性を決定する。

（上）4 種類の PAR 複体が相互作用することにより、自律的に細胞膜上で非対称パターンを形成する。

（下）PAR 複体の自律的なパターン形成は、非対称分裂を誘導する。PAR 複体がパターン形成できないとき、細胞は対称分裂する。

【背景】

ヒトを含む多細胞生物では、体づくりの過程で細胞分裂が活発に行われます。受精卵は、分裂を繰り返して多様な細胞種を生み出し、それぞれを更に増殖させることで特定の機能を有する組織と器官をつくります。様々な生物の受精卵を観察した研究から、細胞分裂には二つの異なる様式が存在することが示されています。親細胞を複製するためには、細胞の中身が娘細胞へ均等に分配される様式の分裂を行い、これは「対称分裂」と呼ばれます。一方、細胞は分裂後に親細胞と異なる性質の娘細胞をつくる時があり、この時は細胞中の物質が娘細胞へ不均等に分配されるため「非対称分裂」と呼ばれます。

多細胞生物の体づくりでは、各細胞が二つの分裂様式のどちらかを選択する「二者択一」が厳密にコントロールされており、成体においては二つの分裂様式を使い分けることで体性幹細胞が幹細胞維持と分化細胞生成のバランスを調節します。すなわち、非対称分裂は細胞種の多様性を促進し、対称分裂は組織・器官の大きさを定義するため、分裂様式の見分けは個体の形成と維持に必須であると考えられます。しかし、細胞がどちらかの分裂様式を選ぶ仕組み、すなわち「分裂様式の二者択一における意思決定のメカニズム」には、未だに不明な点が多く残されています。

【研究手法と成果】

研究グループは、線虫 *C. elegans* の胚発生をモデル系として、二つの細胞分裂様式を使い分けるメカニズムに迫りました。線虫は受精卵から発生が行われる過程で、各細胞が行う分裂様式やその娘細胞の分化（細胞系譜^{*5}）が必ず同じパターンで行われる唯一のモデル動物であり、分裂様式の二者択一を調べるための優れたモデル系と考えられます。

線虫の受精卵は最初に非対称分裂することで、二つの異なる娘細胞を産み出します。これらの姉妹細胞では、大きさ、細胞周期の進行速度、その後の分化を決定する転写因子（運命決定因子）の濃度が異なっており、それぞれ体細胞と生殖細胞へ分化します。体細胞へ分化する細胞はその後「対称分裂」を、生殖細胞へ分化する細胞は「非対称分裂」を行います。各細胞がそれぞれの分裂様式を選んでいる分子メカニズムは不明でした。

研究グループは、まず二つの姉妹細胞で違いが確認されている「細胞の大きさ」、「細胞周期のスピード」、「運命決定因子の細胞内濃度」は、分裂様式の選定とは関係が無いことを明らかにしました。次に、これら姉妹細胞での違いを維持したままであっても、細胞極性の制御因子として働く「PAR タンパク質^{*6}群」の濃度を人為的に操作することで、二つの姉妹細胞が行う分裂様式が変動することを証明しました。特に、PAR-2 と PAR-6 と呼ばれるタンパク質の濃度を操作したところ、正常な胚とは逆に、体細胞前駆体が「非対称分裂」を、生殖細胞前駆体は「対称分裂」を行うことがわかりました。

次に PAR タンパク質群が4種類の異なる複合体を形成することを見出し、それぞれの複合体が細胞内で非対称に分布することを明らかにしました。各複合体が相互作用する情報を基にして数理モデル^{*7}を作成しシミュレーション^{*8}を行ったところ、胚発生で見られる PAR 複合体の分布パターンは、これら4種類の複合体の相互作用のみで再現できることがわかりました。更に数理モデルの解析から、非対称分裂の細胞ではこの PAR 複合体相互作用が起こり、対称分裂する細胞では起こらないことが示されました。つまり、細胞が非対称分裂か対称分裂のどちらかを選ぶには、細胞内における PAR 複合体の相互作用による自律的パターン化^{*9}に依存していると結論できます。

【今後への期待】

細胞分裂が、対称と非対称の「二者択一」になる現象は、発生における体づくりのみならず、成体においては健全な機能の維持にも必須となります。特に、様々な体性幹細胞の恒常性、傷の修復や組織再生時には、細胞分裂の様式が変動することが知られています。今回の研究で明らかとなった分裂様式と細胞極性因子の自律的パターン化との繋がり、細胞分裂の空間パターンを人為的に操作するための技術開発を促進し、幹細胞や組織構造の恒常性に関する新たな知見を提供すると期待されます。

【研究支援】

本研究は、Singapore National Research Foundation Fellowship（研究代表者：茂木文夫）、JST 国際科学技術共同研究推進事業（戦略的国際共同研究プログラム）「細胞の自己組織化のメカニクスを可視化する新しい光学プラットフォームの開発」（日本側研究代表者：大浪修一、日本側共同研究者：柴田達夫、シンガポール側研究代表者：茂木文夫）、理化学研究所運営費交付金（生命機能科学研究）、理化学研究所基礎科学特別研究員制度（Fu-Lai Wen）による支援を受けて行われました。

論文情報

論文名 A balance between antagonizing PAR proteins specifies the pattern of asymmetric and symmetric divisions in *C. elegans* embryogenesis（胚発生における対称分裂と非対称分裂の選択は、PAR 複合体間のバランスで決定される）

著者名 Yen Wei Lim^{1,2}（当時）、Fu-Lai Wen³（当時）、Prabhat Shankar³（当時）、Tatsuo Shibata³, and Fumio Motegi^{1,2,4,5}（¹ テマセク生命科学研究所、² 国立シンガポール大学理学部生物学科、³ 理化学研究所 生命機能科学研究センター、⁴ 国立シンガポール大学メカノバイオロジー研究所、⁵ 北海道大学遺伝子病制御研究所）

雑誌名 *Cell Reports*（科学雑誌）

DOI 10.1016/j.celrep.2021.109326

公表日 2021年7月7日（水）（オンライン公開）

お問い合わせ先

北海道大学遺伝子病制御研究所発生生理学分野 教授 茂木文夫（もてぎふみお）

T E L 011-706-5527 メール motegi@igm.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.motegilab.com>

理化学研究所生命機能科学研究センターフィジカルバイオロジー研究チーム

チームリーダー 柴田達夫（しばたつお）

T E L 078-306-3265 メール tatsuo.shibata@riken.jp

U R L <http://www.qbic.riken.jp/phb/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課（〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

理化学研究所広報室報道担当

メール ex-press@riken.jp

【用語解説】

- *1 対称分裂 … 細胞が分裂してできた二つの娘細胞が、親細胞と同じ性質を持つ場合、その分裂様式を対称分裂と呼ぶ。
- *2 非対称分裂 … 細胞が分裂してできた二つの娘細胞が、親細胞と異なる性質を持つ場合、その分裂様式を非対称分裂と呼ぶ。
- *3 線虫 … *Caenorhabditis elegans*。線形動物に属する非寄生性線虫の一種。多細胞動物で最初に全ゲノム配列が決定され、発生過程（細胞系譜）が一定であるために、発生・神経機能・老化などを研究するモデル動物として利用されている。
- *4 体性幹細胞 … 体の中に存在し、組織や臓器を長期にわたって維持する重要な細胞の一種。特定の組織や臓器で、消えゆく細胞のかわりを造り続けている幹細胞で、一定の限られた種類に分化した細胞を産生する。
- *5 細胞系譜 … 一個の受精卵が成体になるまでの細胞の系図であり、線虫 *C. elegans* では明確に一定な細胞系譜を示す。この系図から、細胞分裂・細胞分化・組織と器官の形成に関する因果関係を調べることができる。
- *6 PAR タンパク質 … 線虫の非対称分裂に関わる遺伝子として同定された *par-1* から *par-6* の6種類の遺伝子から産生されるタンパク質を指す。ショウジョウバエや哺乳類でも相同な遺伝子が発見され、種を超えて保存された機能を示す。
- *7 数理モデル … ある現象を、簡略化した指標を用いた微分方程式などの「数学の言葉で記述した系」で表すこと。数理モデルで対象とする現象を簡略化することで、その現象を司る法則・本質を見出すことが可能になる。
- *8 シミュレーション … ある現象の挙動を、その現象の数理モデルの計算によって模擬実験すること。数理モデルに含まれる指標を変動させることで、仮説的状況における現象の振る舞いについて予測することができる。
- *9 自律的パターン化 … ある分子群のみが相互作用することで、細胞内で特異的な空間分布パターンを示すこと。PAR タンパク質は、4種類の複合体間での相互作用によって、前後軸に沿った双極性の細胞内分布パターンを示す。