

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		器官原基の誘導領域・位置決定における物理・数理的制御に関する研究			
研究テーマ (欧文) AZ		Physical and mathematical regulation of regional determination in organ germ induction.			
研究氏 代表 者	カタカナ CC	姓)イシダ	名)ケンタロウ	研究期間 B	2013 ~ 2014 年
	漢字 CB	石田	研太郎	報告年度 YR	2015 年
	ローマ字 CZ	Ishida	Kentaro	研究機関名	青山学院大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		青山学院大学理工学部・助教			
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめて下さい。) ニワトリ胚の体表面の羽毛原基は上皮・間葉相互作用を介して発生し、独特の周期的パターンを形成する。このパターン形成は、チューリングが提唱した反応拡散機構におけるアクティベーター・インヒビターの相互作用によって制御されると実験的・理論的に説明されている。 羽毛の誘導やパターン形成における物理的あるいは数理的な制御の仕組みを解析するために、私たちは酵素処理で単一化したニワトリ胚の皮膚細胞から、皮膚と羽毛原基を生体外で自己組織形成させる3次元培養法を開発した。4日間の器官培養により、再生皮膚は再生羽毛原基を形成することが明らかとなった。再生皮膚を再構築する際に上皮細胞と間葉細胞の接触距離を制御したところ、形成する羽毛原基の数が接触距離に正に強く相関することが明らかとなった。また、羽毛原基の大きさと原基間隔の距離は、天然発生の皮膚と同等であることが判明した。再生皮膚・羽毛原基を用いて羽毛原基のパターン形成の仕組みを解析するために、羽毛原基の発生に関与することが報告されている ERK (extracellular signal-regulated kinase) 活性の阻害剤を添加して再生皮膚を培養したところ、ERK 活性を阻害する時期依存的に羽毛原基が融合し、再生皮膚の羽毛原基パターン形成が乱れることが明らかとなった。このとき、ERK 活性の抑制により、羽毛原基発生に必須の Wnt 関連遺伝子の発現上昇が観察された。そして、上記の実験結果から、Wnt/β-catenin、FGF/ERK、間葉細胞のケモタキシス(走化性)の相互作用に基づいた数理モデルを構築し、2次元平面上にスポット(正常)パターンと融合パターンを記述できることが判明した。以上の結果から、私たちは羽毛原基形成の場としての皮膚を生体外3次元培養系で再生させる手法を開発し、この再生皮膚が、実験的にランダムな初期状態から秩序ある羽毛原基パターンを自律的に形成することを in vitro と in silico で示した。					
キーワード FA	羽毛	再生	発生	器官原基誘導	

(以下は記入しないで下さい。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Feather bud development requires epithelial-mesenchymal interactions that result in the periodic pattern formation of the feather buds during embryonic chick skin development. To explain this pattern formation, Turing's reaction-diffusion model for the activator-inhibitor type has been adopted.

In order to investigate physical or mathematical regulation of feather bud induction and patterning, we have developed a three-dimensional (3D) culture system to self-organize embryonic chick skin and feather bud from completely dissociated single cells. The bioengineered skin and feather bud can be generated from skin cells of E7 chick after 4 days in organ culture. The development of the bioengineered skins, starting with various contact lengths between the epithelial and mesenchymal cell layer, disclosed the reliable correlation between the contact length and the number of the feather buds. In addition, the size of the feather bud and the inter-bud distance were similar to them in the natural skin development. To analyze the mechanisms of feather bud patterning, we treated an ERK inhibitor U0126 during bioengineered skin regeneration, the resulted in the formation of fused buds in a developmental timing-dependent manner. The expressions of Wnt-related genes were up regulated by inhibition of ERK activity. Moreover, we developed a mathematical model based on the interactions among Wnt/ β -catenin, FGF/ERK and cell chemotaxis. Thus, we have developed a 3D culture system to regenerate an embryonic skin as a feather bud-forming field that could be self-organized from an experimental random state to an ordered state in vitro and in silico.