

研究成果報告書

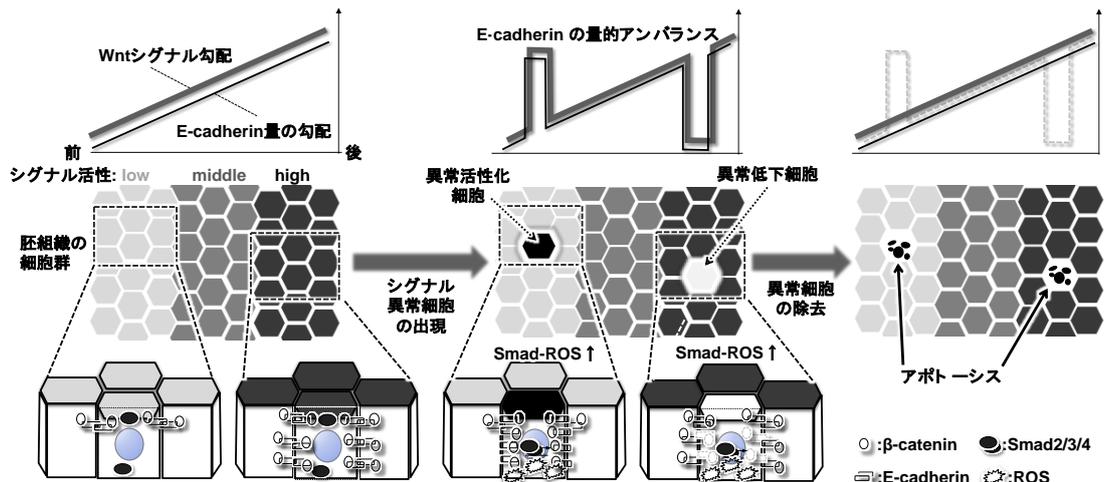
(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	ノイズキャンセリングシステム：動物組織のパターン形成を支える異常細胞排除機構				
研究テーマ (欧文) AZ	Noise cancelling system supporting animal tissue patterning				
研究氏 代表名 者	カナ CC	姓)イシタニ	名)トオル	研究期間 B	2017～ 2019年
	漢字 CB	石谷	太	報告年度 YR	2019年
	ローマ字 CZ	Ishitani	Tohru	研究機関名	群馬大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	群馬大学生体調節研究所・教授(大阪大学微生物病研究所・教授 兼任)				

概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)

パターン形成は、動物の胚発生や組織再生の根幹をなすプロセスである。これまでの遺伝学的研究・生化学的研究により、Wnt シグナルなどのモルフォゲンシグナルの活性勾配が組織パターンを生み出すことが明らかにされている。モルフォゲンシグナル活性勾配は、組織局所からのモルフォゲン分子の分泌拡散とその濃度に応じた細胞内シグナルの活性化という化学反応連鎖により形成される。しかしながら、発生・再生過程の組織ではモルフォゲン勾配によるパターン形成と並行して細胞の活発な増殖・運動が起きており、それらはシグナル活性勾配の形成を不安定にすると推測される。では、モルフォゲン勾配はどのようにしてこのような攪乱を乗り越えて正確なパターン形成を成し遂げるのだろうか？

我々は、本研究により、「ノイズキャンセリングシステム」という不良細胞感知・除去機構がモルフォゲン勾配による組織パターン形成のロバストネス(頑強性)を支えることを発見した。まず、前後軸パターン形成時のゼブラフィッシュ初期胚における Wnt シグナル活性勾配形成過程をライブイメージング解析し、シグナル活性勾配に頻りにノイズ(不適切な Wnt シグナル活性を持つ細胞)が生じることを確認した。さらにノイズ細胞の挙動を詳細に解析した結果、ノイズ細胞が隣接正常細胞の細胞接着因子カドヘリンを介した相互作用の結果として感知され、結果、Smad シグナル活性化と ROS 産生を誘導されて細胞死を起こして除去されることを見出した。我々は、この制御機構をノイズキャンセリングシステムと名付けた。また、ノイズキャンセリングシステムを人為的に抑制すると自然発生したシグナルノイズが除去されずに蓄積し、結果として Wnt シグナル活性勾配が大きく乱れ、胚前後軸パターンが“あべこべ”になった。すなわち、ノイズキャンセリングシステムが正確な Wnt シグナル活性勾配とそれによる組織パターン形成を支えると考えられる。我々は、このシステムが組織や生物種を超えた組織恒常性維持機構であると期待し、その可能性の検証を継続して行っている。



Wntシグナル勾配を乱す異常細胞は細胞競合を介して除去され、結果として勾配の乱れが修正される

キーワード FA	モルフォゲン			
----------	--------	--	--	--

(以下は記入しないでください。)

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ください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Cell competition corrects noisy Wnt morphogen gradients to achieve robust patterning in the zebrafish embryo.							
	著者名 ^{GA}	Akieda Y, (他8名), Ishitani T.	雑誌名 ^{GC}	Nature Communications					
	ページ ^{GF}	4710	発行年 ^{GE}	2	0	1	9	巻号 ^{GD}	10
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}

Morphogen signaling forms an activity gradient and instructs cell identities in a signaling strength-dependent manner to pattern developing tissues. However, developing tissues also undergo dynamic morphogenesis, which may produce cells with unfit morphogen signalling and consequent noisy morphogen gradients. Here we show that a cell competition-related system corrects such noisy morphogen gradients. Zebrafish imaging analyses of the Wnt/ β -catenin signalling gradient, which acts as a morphogen to establish embryonic anterior-posterior patterning, identify that unfit cells with abnormal Wnt/ β -catenin activity spontaneously appear and produce noise in the gradient. Communication between unfit and neighbouring fit cells via cadherin proteins stimulates apoptosis of the unfit cells by activating Smad signalling and reactive oxygen species production. This unfit cell elimination is required for proper Wnt/ β -catenin gradient formation and consequent anterior-posterior patterning. Because this gradient controls patterning not only in the embryo but also in adult tissues, this system may support tissue robustness and disease prevention.