

課題名 (タイトル) :

## Morphogenesis of multi-cellular organisms

利用者氏名 : ○本多 久夫

所属 : 理化学研究所 多細胞システム形成センター 形態形成シグナル研究グループ

### 報告内容

#### 1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

多細胞生物の形態形成はこれを構成している細胞の振舞いによってなされる。細胞の振舞いを数理的に記述する方法があれば、数理により形態形成を理解することができる。

そこで、組織を構成する細胞を多角形・多面体と考えて、すべての多角形・多面体の頂点の動きを記述する運動方程式をつくった。これにより細胞の振る舞いが数理的に表せる。この運動方程式を数値計算で解くには大きな計算機が必要だが、これができるとこれまでにないアプローチで形態形成を研究することができる。

#### 2. 具体的な利用内容、計算方法

物理学で vertex dynamics とよばれる微分方程式を多細胞系に応用した。今回作成したものは3次元空間で曲面状に広がったシートを、多角形の敷詰まった曲面と見なし、vertex dynamics をつかって変形を記述するものである。この運動方程式の解を得るプログラムを Fortran 言語でつくり、ricc システムのバッチジョブによって計算した。

#### 3. 結果

哺乳類や鳥の初期発生において心臓は左ネジ方向にねじれたヘリックスループを形成する。これははじめまっすぐなチューブ状の原始心臓から形成される。vertex dynamics をつかったコンピュータ・シミュレーションから明らかになったことは、直線状のチューブがループになるには、①チューブを縦に二分割した片側が大きく拡大することが必要で、これに加えて②チューブを構成している細胞が分裂の後にキラルな微小回転を行うことが必要であることが必要である。①については当初、左右二分割の左側が拡大するという仮

定を使っていたが、現在背腹に二分割したものの腹側が拡大すると仮定するのが現実とよく適合することがわかった。②はチューブ表面上で細胞が二つに分裂した後、この二つは互いに逆時計回りに微小回転を行うという仮定である。実際のマウス初期胚の心臓でこの測定を行い、確かに逆時計回りの回転がある事を確かめた。以上の結果は、発生現象を理解する上で実験的にどのような測定を行ったらよいかを数理モデルが示した事例になる。

#### 4. まとめ

哺乳類や鳥類の初期胚で見られる心臓のらせんループ形成は、これを構成している細胞のどのような振る舞いでなされるのかを、数理モデルを使って調べた。原始心臓の片側の細胞が激しく増殖することと、増殖した細胞がキラルな振る舞い（逆時計回りの微小回転）があれば可能である事がわかった。後者については、マウス胚で実際の測定を行いキラルな振る舞いがある事を確かめた。

#### 5. 今後の計画・展望

上記の成果を補強する。また、形態形成においてねじれが見られるのは心臓だけではない。腸管などのねじれやループ形成について研究を進める。

平成 28 年度 利用研究成果リスト

【論文発表】

Sayaka Katsunuma, Hisao Honda, Tomoyasu Shinoda, Yukitaka Ishimoto, Takaki Miyata, Hiroshi Kiyonari, Takaya Abe, Ken-ichi Nibu, Yoshimi Takai, and Hideru Togashi  
“Synergistic action of nectins and cadherins generates the mosaic cellular pattern of the olfactory epithelium”  
*J.Cell Biology*, 212(5): 561-75. (2016) [昨年度報告でin pressであったもの]

【国際会議、学会などでの口頭発表】

Hisao Honda, Takaya Abe, Toshihiko Fujimori “Mechanism of cardiac looping of the embryonic heart”  
The 26th annual meeting of the Japanese Society for Mathematical biology  
(九州大学 伊都キャンパス・福岡市、9月7日 2016)

本多久夫「自立的にできる多細胞体の形」第15回日本心臓血管発生研究会 特別講演  
(国立循環器病研究センター・大阪府吹田市、10月15日 2016)

Hisao Honda “Epithelium - An intelligent tissue” in the 27th CDB Meeting “Body surface tactics”  
(RIKEN Center for Developmental Biology, 神戸市、11月14日 2016)

本多久夫「形態形成を遺伝子で説明するには数理モデルが必須である」  
特別講演 RIMS 研究集会第13 回「生物数学の理論とその応用」  
(京都大学数理解析研究所、京都市、2016 年11 月16 日 2016)