

プロジェクト名(タイトル):

多細胞生物の形態形成

利用者氏名:○本多 久夫

理研における所属研究室名:生命機能科学研究センター 形態形成シグナル研究グループ

1. 本プロジェクトの研究の背景、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生物体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、数理的手法が形態形成を理解することに役立つ。組織を構成する細胞を多角形または多面体と考えて、そこでの多角形・多面体の頂点の動きを記述する運動方程式を作成した。これにより細胞の振る舞いが数理的にあらわせる。この運動方程式を数値計算で解くには大きな計算が必要である。これがスーパーコンピュータを使う理由である。これにより生物学では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。

細胞でできたチューブがヘリックスのねじれを形成することがある。哺乳類や鳥類の心臓形成初期にみられるこの現象を説明したい。

2. 具体的な利用内容、計算方法

物理学で行われている **vertex dynamics** とよばれる微分方程式を使う手法を多細胞系に応用した。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、多角形の敷詰め曲面と見なし、**vertex dynamics** をつかってその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、**Hokusai** 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だった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・シミュレーションで、心臓を構成している細胞のどの性質が左巻きヘリックスをつくるのかを調べている。これまでにチューブを構成している細胞がチューブの長軸方向に分裂することと、チューブ下方の細胞の(個体の)右への集団的な移動する仮定を取り入れるとチューブは

左ネジ方向にねじれる事をしめした (*Biophysical Journal* 2020)。しかし心臓のループ形成への細胞分裂の寄与はマウスでは考えられるがトリなどでは明らかでない。細胞分裂を考えるよりも細胞が並び変わって **Convergent extension (CE)** を起こすことが一般的であることが実験で示されている。そこで心筋細胞についてトリで明らかにされている異方性のある収縮をシミュレーションで仮定し、これにより **CE** を起こさせた。これによって心臓の左巻きヘリックスは再現できた。心臓のねじれは心筋細胞のキラルな性質(異方的な収縮)に基づくと言えるようになった。この結果はレファリーの詳細な審査を経たあと論文として発表できた (*Biophysical Journal* 2021)。

4. まとめ

心臓発生にみられる左巻きのねじれは構成細胞のキラルな性質(異方的な収縮)によると考えられる。

5. 今後の計画・展望

今回の研究を進めるうちに、一般に細胞からなるチューブにおいて、チューブを構成する細胞に異方的な力学的性質(例えば収縮)があったときに、その異方性の角度によって(1)チューブの全体の形は変わらずに、細胞がチューブ表面を(理髪点のサインポールのように)ねじれるように動くか(2)表面の細胞は大した動きはせずに、チューブ自体が大きく変形してヘリックスのねじれを起こすことがわかった。この知見は、体内の臓器のねじれ、例えば大腸が腹部内で大規模なループをつくる機構を解明するのに役立つ可能性がある。今後この方面の研究を行う予定である。

2021 年度 利用研究成果リスト

【雑誌に受理された論文】

Hisao Honda (2021)

Left-handed cardiac looping by cell chirality is mediated by position-specific convergent extensions
Biophys J. **120**(23): 7 Dec 2021, 5371-5383.

【口頭発表】

本多久夫

「初期心臓の左巻きねじれは細胞配置の異方的収縮・拡大を介しておこなわれる」
第 31 回日本数理生物学会（宮崎大学 Virtual Conference 2021. 9/13 01-4(4)）

本多久夫

「初期胚心臓の左巻きらせんループは心筋細胞の異方的変形で生じる」
第 91 回形の科学シンポジウム（福井大学 Online 2021. 11/13）