

非対称細胞分裂研究グループ

Cell Asymmetry Group

グループディレクター 松崎 文雄
MATSUZAKI, Fumio

個体発生は1個の受精卵に始まり、細胞分裂を繰り返しながら多様な細胞を生じる。異なる2つの娘細胞を生じる“非対称分裂”は、このような多細胞生物の発生にとって、細胞の多様性を作り出す基本的なプロセスであり、発生の様々な局面で重要な役割を果たしている。自律的に非対称な細胞分裂が起こる場合、親細胞から娘細胞へ不均等に分配される何らかの因子が存在し、それが2つの娘細胞に異なった性質を与えると考えられるが、その典型は、ショウジョウバエの神経幹細胞の非対称な細胞分裂である。我々は、神経幹細胞の分裂に伴って、転写因子 Prospero が、一方の娘細胞である2次前駆細胞に特異的に分配され、姉妹細胞で異なる遺伝子発現を実現すること、Prospero タンパクの不等分配には、Prospero に結合するアダプター因子 Miranda が必要とされ、分裂する神経幹細胞の細胞表層の一部（basal 側）に、Prospero を結合した Miranda が局在することによって不等分配が達成されることを明らかにしてきた。一方、運命決定因子の不等分配は、それらの因子の局在だけで成立する訳ではなく、分裂軸が運命決定因子の局在と一致することも必須である。その仕組みに働く因子として Inscuteable や Par3 ホモログ Bazooka といった因子がこのメカニズムに機能していることが判明している。これらの因子は、神経幹細胞の apical 側に局在し、神経幹細胞の分裂軸の方向を決定すると共に、その対極に集積する運命決定因子の局在にも重要な役割を果たす。このように細胞構成成分が非対称に分布するには、その背後に非対称性を創り出す極性が存在し、また、それに基づく輸送機構が働いていると考えられる。神経幹細胞の場合、分裂軸決定因子の複合体が細胞極性を創る仕組みの一翼を担っていると考えられるが、全貌は明らかでない。さらに、脊椎動物の神経発生においても、幹細胞から多数の神経細胞が非対称分裂によって生じるが、その過程で、幹細胞とその分裂の非対称性が神経の運命決定にいかに関与しているかは不明である。本研究では、ショウジョウバエと脊椎動物をモデルシステムとして、神経幹細胞の非対称細胞分裂の分子機構とその根本にある細胞極性の実体を解明し、神経系の持つ細胞運命の多様性がどのような原理に基づいて形成されるのかを理解することをめざす。さらに、その知見をもとに、幹細胞の分裂、卵割、上皮細胞などを制御する細胞極性を総合的に理解し、細胞の非対称性から多様性を生み出す発生過程の分子論を構築することをめざしている。

1. 神経幹細胞の非対称分裂に機能する因子の系統的スクリーニング（大城、泉、布施）

神経幹細胞の分裂に際して、Miranda 分子は Prospero に直接結合し、その細胞内分布と不等分配を規定するアダプター分子であるが、この因子のダイナミックな細胞内の局

在は、神経幹細胞の細胞極性を敏感に反映する。そこで、Miranda の局在を指標として、ショウジョウバエのゲノムのおよそ70%をカバーする約300系統の染色体欠失のセットをスクリーニングした。その結果、全ゲノム上に27箇所、Miranda の非対称分配に必要とされる部位のあることが判明した。染色体欠失を利用した突然変異スクリーニングはこのように全染色体をサーベイするには適しているが、染色体欠失は多数の遺伝子を含むが故に、発生が神経発生の段階まで進行しないものがかなり多く見られる。この問題を克服するため、点突然変異の誘起によって、Miranda の局在異常の変異を系統的に分離することを行った。このスクリーニングは、まだ途中の段階だが、Miranda の局在に異常をきたした突然変異を現在までに24系統分離し、10遺伝子座に分類されている。上記の染色体欠失に対応すると考えられる突然変異体もいくつか同定されている。新しく分離された突然変異系統のなかで、以下の3つの突然変異グループは全く新しい表現形を示すため注目に値する。

(1) がん抑制遺伝子である giant larvae と似た表現形を示し、遺伝的な相互作用を持つものが2系統分離された。

(2) 神経幹細胞は正常な極性を保っているが、その方向がランダムになる。

(3) 神経幹細胞とその姉妹細胞の大きさが非対称性を失い、形態的な等分裂を行う。

(1) のグループに属する突然変異の原因遺伝子は運命決定因子の局在のメカニズムに機能する未知の因子である。giant larvae などのがん抑制因子は細胞表層に一樣に存在して、いわば、scaffold として、様々な成分の細胞内局在に機能すると考えられるが、これらの構造と輸送モーター装置をつなぐ成分に変異をきたしていると期待される。(2) の突然変異の表現形から、神経細胞の極性に関して、自律的に極性を維持すること、また、その極性を外部から方向付けする仕組みのあることが示唆される。そして、これらの変異の原因遺伝子は、細胞極性の方向を指定するメカニズムを構成するものと予想される。(3) の形態的な等分裂を引き起こす変異は、神経幹細胞の細胞軸上で、収縮環の位置を非対称に指定する遺伝子に異常をきたしていると考えられ、変異の原因遺伝子の解析が進めば、細胞内の位置情報という新しい概念を提供することが期待できる。

本研究で行っている突然変異のスクリーニングは、まだ、その途上であるが、すでに上に述べたように、神経幹細胞の非対称性に新しい視点を持ち込む突然変異系統が分離され、その原因遺伝子の解析が非対称分裂と細胞極性の理解に大きな貢献を果たすと期待できる。今後、脊椎動物を実験系に加え、神経幹細胞の非対称分裂を制御する細胞極性の総体を明らかにすると同時に、多細胞構築の基本的プロセスである非対称分裂一般に共通する論理を抽出していこ

うと考えている。

Research Subjects and Members of Cell Asymmetry Group

1. Systematic Analysis of Asymmetric Division of *Drosophila* Neural Stem Cells by Large Scale Mutagenic Screens
2. Study on the Roles for Asymmetric Divisions in Vertebrate Neural Development

Group Director

Dr. Fumio MATSUZAKI

Research Scientists

Dr. Tomokazu OHSHIRO (Tohoku Univ.)
Dr. Naoyuki FUSE (Tohoku Univ.)
Dr. Yasushi IZUMI (JST)

Dr. Takako ISSHIKI

Dr. Go SHIOI

Technical Staffs

Dr. Chuan ZHANG (Tohoku Univ.)

Ms. Kanako HISATA (JST)

Ms. Asako FURUYA (JST)

Ms. Taeko SUETSUGU

Ms. Nao OHTA

Trainees

Mr. Takao IGO (Graduate School of Information Sci., Tohoku Univ.)

Ms. Maki MAEDA (Graduate School of Medicine, Kyoto Univ.)

Assistants

Ms. Mami ABO (JST)