

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	胚発生過程における細胞の極性と形態の時空間的制御メカニズム
研究機関・部局・職名	東北大学・大学院生命科学研究科・教授
氏名	杉本 亜砂子

【研究目的】

動物の発生において、細胞は分裂を繰り返しながら多様な細胞種を作り出すとともに、その形態をダイナミックに変化させながら個体としてのかたちを作り上げていく。このような複雑な細胞の動態を制御しているのは、親世代から受精卵に引き継がれたゲノムに書き込まれた情報である。動物ゲノムには約 15,000～25,000 遺伝子が含まれているが、これらの遺伝子群が相互作用しながら細胞動態を時間的・空間的に制御するメカニズムの全貌についてはいまだ明らかにされていない。本研究では線虫の胚発生をモデル系として、研究代表者が確立してきた遺伝子機能操作技術と個体レベルのライブイメージング技術を統合的に用いることにより、個体発生における細胞の動態、とくに、『細胞極性』と『細胞形態』の時空間的制御を担う遺伝子ネットワークの解明をめざす。具体的には、以下の4つのトピックについて研究を行う。

- * 細胞の極性獲得機構
- * 細胞内因子の細胞極性に依存した不均等な分配機構
- * 細胞分裂軸の決定機構
- * 細胞の形態変化の制御機構

【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

本研究課題は研究代表者の強みである遺伝子操作技術とライブイメージング技術を活かして、(1) 細胞の極性獲得機構、(2) 細胞内因子の細胞極性に依存した不均等な分配機構、(3) 細胞分裂軸の決定機構、(4) 細胞の形態変化の制御機構の4つのテーマについて研究をするものであった。東日本大震災で研究計画の遂行に大きな障害があったにもかかわらず、進捗の望めるテーマへ優先的な絞込みを行うといった柔

軟な対応を示し、その後の短期間に研究成果を達成した点は評価に値する。本研究課題は、専門的なレベルでの研究の質と成果は十分なレベルにあり、今後もより積極的な研究活動により、ブレークスルーにつながる発見がなされるだろう。

一方で、どれも個別的なテーマであるとの印象があり、各テーマの今後のさらなる進展に伴い、大きな目標として掲げている『「細胞極性」と「細胞形態」の時空間的制御を担う遺伝子ネットワークの解明』への統合の可能性を示してほしい。その点で、本研究で想定していた新規ライブイメージング技術開発についても今後一層の取り組みが期待される。

② 目的の達成状況

・ 所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

東日本大震災という不測の事態により、サンプルや機器に多大な影響があったが、このような逆境の中でも着実に成果を挙げている。当初は、(1) 細胞の極性獲得機構、(2) 細胞内因子の細胞極性に依存した不均等な分配機構、(3) 細胞分裂軸の決定機構、(4) 細胞の形態変化の制御機構の4つのテーマについて研究を計画したが、震災の影響を受け(2)、(3)、(4)の3つのテーマに絞って集中して研究を行った。その結果、特に、細胞分裂軸の決定機構の研究における γ -チューブリンや Aurora A に依存しない微小管形成や、細胞の形態変化の制御機構の研究における Paf1 複合体の関与など、興味深い結果が得られており、当初の予想を超えた進展がみられた。これらのことから、当初の目的がすべて達成されたわけではないが、全体的にみて大きな成果が得られている。

細胞分裂軸の決定機構に関しては、残されている課題、さらには発展が見込まれる課題が明瞭で、それに向けた取り組みは十分に考えられている。一方、細胞極性の不均等な分配機構、細胞の形態変化の制御機構については、中間評価でも指摘したように、計画に挙げられていた PGL タンパク質のリン酸化部位の同定のその後の進展は明確でない。事後評価調査票においても PGL タンパク質のリン酸化制御はその解明の鍵となると記述があるので、今後の成果が期待される。

③ 研究の成果

・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (ある ・ ない)

・ ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (創出された ・ 創出されなかった)

・ 当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

研究代表者の強みである遺伝子操作技術とライブイメージング技術が活かされている。具体的な成果としては、 γ -チューブリンや Aurora A に依存しない微小管形成の発見や、タンパク質複合体の構成因子の協調的進化を見出したこと、細胞の形態変化に対する Paf1 複合体の関与、など新規性の高い知見が得られており、先進性や優

位性が認められる。γ-チューブリンは真核生物において広く保存されているタンパク質複合体であり、その構成因子の分子進化が同調的に亢進したことを示唆する研究成果は、分子進化的にも非常に興味深いものであり、特筆すべき研究成果と考えられる。γ-チューブリン複合体の分子進化的な比較ゲノム解析は、「比較生物学にも踏み込むこと」を求めたこれまでの指摘事項への明確な対応となっている上、興味深い知見が得られている。このように、既存のゲノム解析データの有効な活用が可能なことは、研究推進者の柔軟性を端的に示している。また、線虫を超えた様々な真核生物での複合体の各構成因子の有無やその進化を調べることは、今後ヒトの病態の理解へとつなげる上でも必須であると言え、このような包括的理解へ向かおうとする姿勢は評価できる。

細胞分裂軸の決定機構において、当初に解析する予定だった体細胞分裂期以外に、雌性減数分裂期の紡錘体制御機構を解析して、両者の違いが明瞭になったことは、評価できる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

生物学分野にとって最も基本的な、細胞分裂、細胞形態などに関して、線虫を用いて新規の発見が複数なされており、今後他の生物種でも検証されることを考えると、今回の研究成果は関連分野へ多大な影響を与えられとされる。

微小管形成に重要な役割をするチューブリンは、抗がん剤のターゲットであることから、本研究課題の成果はがんや発生異常疾患の機構解明などの臨床応用を通じて、社会的、経済的課題の解決への貢献へとつながるポテンシャルを秘めている。ただ、このような基礎研究は、そこから得られる新しい知見自体が、分子細胞生物学の前進に直結し、科学的に意義深いものであり、それだけで十分に大きな価値があるといえる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

東日本大震災による大きなダメージを受けながらも、研究協力者の協力のもとで研究計画の大幅な修正をおこない、効率的な研究推進が図られた。その結果、当初の計画以上に研究が進展した部分もあり、全体として大きな成果を出した点は、適切な研究実施体制とマネジメントによるものであると高く評価できる。指摘事項への対応についてもおおむね適切に行われているが、ライブイメージングの新たな技術開発につなげる取り組みは今後期待したい。

震災の影響による遅れもあったが、研究成果は、Nature Cell Biology などこの分野の代表的な国際専門誌で7件発表されており、国内外の会議発表も41件と十分な

件数がある。分野が生命現象の根源的な機構を扱う基礎研究であり、知的財産権の出願・取得や、新聞・一般雑誌等の掲載はないが、今後の展開によってはこれらも出てくる可能性がある。

また、「細胞工学」誌の「細胞分裂」の特集において監修を務め、わかりやすい解説を行っている点は、若手研究者や学生を含む幅広い読者にアピールするところが大きく、将来的に当該分野の進展につながるものとして評価できる。

東北大学が主催・共催したり、東北大学キャンパスで開催されたイベントに参加して、小学校高学年・中学生・高校生など幅広い層を対象とした講演や体験実習を合計で4件実施している。ただし、実施場所が東北地域に集中している点で効果が限定されているので、今後はメディアなどを通してもう少し広い形での発信することを期待したい。