

A03 細胞質流動から迫る細胞質におけるゆらぎから構造が生じるメカニズム

国立遺伝学研究所・構造遺伝学研究センター 木村 暁
国立遺伝学研究所・構造遺伝学研究センター 木村健二

細胞質流動は細胞内で細胞質全体が流れるように移動する集団的な現象である。このような流動が生じるためには、原動力を生み出す細胞骨格の方向が細胞全体でそろう必要があるが、そのメカニズムについては不明な点が多い。

本研究課題では、モデル動物である線虫 *C. elegans* の初期胚で生じる細胞質流動の解析を通じて、「方向性を持った流動という【構造】がどのように生じるのか?」「流動という構造の形成や維持に、細胞内の【ゆらぎ】がどう関与するのか?」を明らかにすることを目的とした。着目したのは、減数分裂時細胞質流動(meiotic cytoplasmic streaming; MeiCS)と呼ばれる流動で、微小管細胞骨格とモータータンパク質であるキネシンによって駆動される。MeiCS の流動方向はあらかじめ決まっていなければか、流動の途中で時折逆転することが知られている。このことから、流動の原動力を提供する微小管細胞骨格がある方向に自発的にそろい、また、そろった方向が時間とともに変化することが予想された。

我々は、微小管の方向性がそろうために細胞内の ER (Endoplasmic Reticulum; 小胞体) というオルガネラが必須な役割を果たしていることを明らかにした。ER は細胞全体に網目のように張りめぐらされている。この細胞全体を覆う網目構造が、近隣の微小管の方向性を揃えるのに寄与していると考えた。つまり、ある 1 本の微小管の上をキネシン (モータータンパク質) が ER をつかみながら移動すると、ER を介して周辺の微小管も同じ方向に向きを変え、さらに周辺の微小管の向きを揃えるというポジティブ・フィードバックにより、方向性を持った流動という【構造】が生じると考えた。実際に、ER の網目状構造を形成するのに必要な *yop-1* と *ret-1* という 2 つの遺伝子を阻害する実験を行うと、ER の網目状構造が断片化するとともに、流動が生じなくなった (1)。

ER の網目状構造を利用したポジティブ・フィードバック機構により、細胞内のパラメータで流動が生じるかを検討するために、1 次元の数値モデルを研究協力者 (仏・キュリー研究所の Joanny 教授と Mamane 博士) とともに構築した。その結果、細胞内で予想される力や粘性のパラメータ値で、微小管の方向が揃い、全体的な流動が生じることがわかった。さらに興味深いことに、このモデルにおいて【ゆらぎ】を考慮すると流動方向が確率的に逆転することが示された (図 1)。流動方向の逆転は、実際の細胞で見られる現象であり、また、モデルに導入したゆらぎは、微小管が確率的に生成・消滅するという細胞内で起きていることを反映したものである。このことは、細胞内の【ゆらぎ】が、細胞質流動という【構造】の方向を逆転させるという、劇的な役割を果たしていることを示している。実際に、細胞内で微小管の崩壊頻度を抑制する実験を行いゆらぎを小さくすると、流動の逆転が起こりにくくなることが観察された (1)。

以上の研究は、細胞の中で、構造とゆらぎの協奏により、細胞質流動の発生や逆転が起きていることを示していると考えられる (2)。この細胞質流動は、細胞内の物質を攪拌することに

よって、細胞内部の顆粒が細胞表層に分泌されやすくする機能を持っていると考えられる(1)。しかし、実際に明らかにしたメカニズムでどの程度の攪拌が起きるのかはわからない。そこで、本領域の和田浩史博士(立命館大学理工学部)と議論を行い、閉空間での流動の生成・逆転と攪拌効果を検討する数理モデルの構築を進めていただいている。このモデルの挙動と、実際の細胞内での挙動を比較することにより、流動のメカニズムや生物学的役割についての理解が深まると期待される。

細胞質流動は、植物細胞を中心に古くから観察されてきた。様々な細胞種でみられる流動のパターンは7種類に分類されている。このうち、今回解析した MeICS と同様に、あらかじめ細胞の方向性(極性)が規定されていないにもかかわらず、流動場の方向性が自発的に形成される種類は3つであり、Circulation型、Saltation型、Rotation型と名付けられている。MeICSはCirculation型(全体的な流動が生じ、その方向は時折逆転する)に属するが、ERを断片化する遺伝子操作を行うとSaltation型(全体的な流動が生じず、細胞内で構造体がランダムな方向に動く)に転じ、さらに微小管の崩壊頻度を抑制する操作を行うとRotation型(全体的な流動が生じ、その方向が一定である)になることが本研究でわかった(図1)。また、本研究で構築した数理モデルにおいても、パラメータ値によってCirculation型、Saltation型、Rotation型の流動が見られる(図1)。したがって、本研究で確立した実験系及び数理モデルは、細胞内で自発的に生じる流動の普遍的な特徴を捉えるものである。

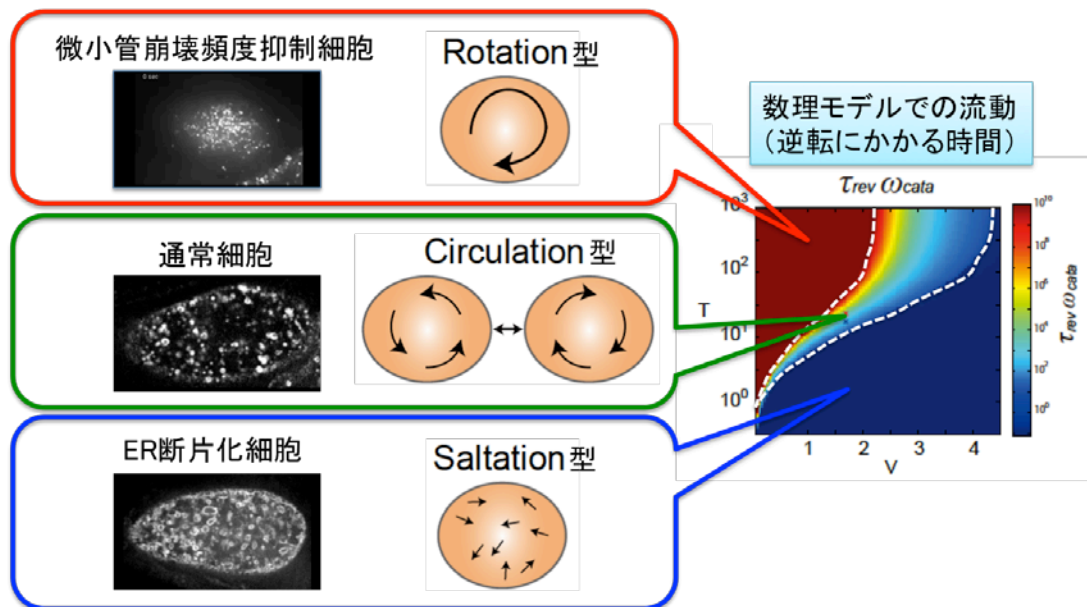


図1. 細胞実験及び数理モデルにおいて3種類の細胞質流動を再現できた。

参考文献：

- (1) K. Kimura, A. Mamane, T. Sasaki, K. Sato, J. Takagi, R. Niwayama, L. Hufnagel, Y. Shimamoto, J.-F. Joanny, S. Uchida, and A. Kimura. *Nat. Cell Biol.* **19**, 399-406 (2017).
- (2) 木村健二, 高木潤, 庭山律哉, 島本勇太, 内田誠一, 木村暁. *実験医学* **35**, 2250-2253 (2017).