

## 成長場におけるパターンの挙動と植物の葉の形づくり

中益 朗子

nakamasu@anat1.med.kyushu-u.ac.jp

(九州大学 医学研究院 系統解剖学分野)

生き物の形づくりは主に位置情報に基づく変形で成り立っている。細胞の増殖や成長、移動や細胞死を伴うその過程を経て、再現性を備えた形づくりが達成される。植物の葉もその例外ではない。大部分が二次元平面に広がった形として捉えられるため比較的シンプルではあるが、複数の位置情報とそれに基づいた複数の成長様式の組み合わせで成り立っていると考えられる。葉の形を印象づける辺縁構造（単葉の鋸歯、そして分裂葉の裂片や複葉の小葉の分布など）については、数理モデルを用いた研究から空間的繰り返しパターンに基づく縁の成長によって説明されると考えられている[1,2]。

ここで、植物の葉に見られる様々な辺縁構造からそこに用いられている位置情報の性質を考える。すると、重要なのは成長に対する安定性の制御であるということがわかってくる。つまり、場の成長に対して位置情報が動く場合と動かない場合で、結果として得られる形は大きく変化する。そうした安定性を生み出している仕組みについて、分子生物学的な知見を踏まえながら数理的に考察した研究は多い[1,3]。これらから、安定なパターン形成に必要な条件を考察する。

[1] "Model for the regulation of *Arabidopsis thaliana* leaf margin development." Bilborough *et al.* (2011) *PNAS*.

[2] "A developmental model for branching morphogenesis of lake cress compound leaf." A.Nakamasu, *et al.* (2014) *PloS one*.

[3] "Reaction-diffusion pattern in shoot apical meristem of plants." H. Fujita & A. Mochizuki (2006) *J. Theor. boil.*

## パターン形成からみる花器官の数と配置の進化

北沢美帆

(大阪大学全学教育推進機構、大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻)

花弁や萼片など花器官の数と配置は、花の形態を特徴づける要素の一つである。真正双子葉植物では花器官の基本数が4（四数性）または5（五数性）である種が多いが、単子葉植物の多くの種は三数性を基本とする。花器官数の基本数が決定する過程を理解するためには、花器官の配置を考える必要がある。多くの花で見られる、複数の花器官が花の中心からほぼ等距離に並ぶ花器官配置を、輪生と呼ぶ。輪生型の配置において、中心から等距離にある花器官群を *whorl* と呼び、各 *whorl* に含まれる花器官の数が花器官の基本数に対応する。祖先的な花は、花器官の数が厳密に決まっていられないらせん葉序に近い配置か、三数性の輪生型配置であったと考えられている [1]。真正双子葉植物で見られる五数性配置は、どのようにして安定化したのだろうか。

真正双子葉植物の中でも基部で分岐したキンポウゲ科では、様々な花器官の数と配置が見られる。例えばキンポウゲ属 *Ranunculus* やオダマキ属 *Aquilegia* は多くの真正双子葉植物と同様に萼片と花弁を5個ずつ持つが、洋種セツブンソウ *Eranthis hyemalis* など三数性の花を持つ種も多い。中にはイチリンソウ属 *Anemone* のように近縁種間で様々な数と配置を示す例もある。同時に、種内でも大きなばらつきが見られる。たとえばニリンソウ *Anemone flaccida* の基本的な萼片数は5個だが [2]、三数性の配置も高頻度で見られる [3]。

私たちは数理モデルとキンポウゲ科を中心とした形態観察を組み合わせ、花器官の数と配置が安定に決まる仕組みの解明に取り組んでいる。らせん葉序のモデルを基礎とした数理モデルからは、発生過程そのものに四数性と五数性が安定になる傾向があると示唆された [4]。形態観察により測定された各種の配置の頻度から、花器官の数のばらつきの発生起源には発生運命の変化と配置の確率性の2種があることが示唆された。これらの結果から、三数性、五数性、らせん型の配置間の切り替わりについて議論する。

### 参考文献

- [1] Endress PK and Doyle JA, *Am. J. Bot.*, 2009.
- [2] Kitazawa MS and Fujimoto K, *Ann. Bot.*, 2016.
- [3] Kitazawa MS and Fujimoto K, *Acta. Pol. Bot. Soc.*, 2016.
- [4] Kitazawa MS and Fujimoto K, *PLoS Comp. Biol.*, 2015.

# 環境変動に対する枯草菌の集団形態

田崎 創平

(東北大学学際科学フロンティア研究所／東北大学大学院理学研究科)

微生物の集団は、周囲環境に応じて多様な形態を呈し、総体として環境変動に対して頑健なシステムを構築している。特に何らかの物体に付着し、成長・成熟することで形成された微生物集団の構造体はしばしばバイオフィームとよばれ、構成する同種または複数種の微生物全体にとって有益な生育環境が構築・維持されている。その頑強な性質のために、自然環境・人間環境におけるバイオフィームの存在感は良くも悪くも極めて強い。微生物バイオフィームの形成と成長および拡散の機構を理解し、制御していくことの必要性が高まってきている。

枯草菌は、遺伝的に同一の株の中でもいくつかの異なる細胞型を取ることができ、環境に応じて巧みに使い分けている [1]。それぞれの細胞型は、個々の細胞として、あるいは細胞集団として、環境に依存した各々の活動を行う。また、異なる細胞型の部分集団が分業することによって、より高度で持続可能な社会的な構造・機能を生み出していることも多い [2]。結果として枯草菌の集団は極めて多様な形態を取り、ある程度の環境変動下で安定な構造を実現している。本発表では、枯草菌の集団の多様な形態を概観し、環境変動に対するその自己組織化の機構について述べる [3, 4]。

## 参考文献

- [1] López, D., Vlamakis, H., Kolter, R. 2009. Generation of multiple cell types in *Bacillus subtilis*. *FEMS Microbiol. Rev.* **33**, 152-163.
- [2] Cairns, L. S., Hogley, L., Stanley-Wall, N. R. 2014. Biofilm formation by *Bacillus subtilis*: new insights into regulatory strategies and assembly mechanisms. *Mol. Microbiol.* **93**, 587-598.
- [3] Tasaki, S., Nakayama, M., Shoji, W. 2017. Self-organization of bacterial communities against environmental pH variation: Controlled chemotactic motility arranges cell population structures in biofilms. *PLoS One* **12**, e0173195.
- [4] Tasaki, S., Nakayama, M., Shoji, W. 2017. Morphologies of *Bacillus subtilis* communities against environmental variation, in revision.

# 走化性と増殖の効果がつくりだす時空間パターン

出原 浩史\*

宮崎大学 工学教育研究部

周囲に存在する特定の化学物質の濃度勾配に対して、生物個体が方向性を持った行動を起こす走化性と呼ばれる現象がある。例えば、大腸菌やサルモネラ菌などの細菌は、ある化学物質の濃度勾配を感知してその高い方向へと移動する走化性を持つ。そのような細菌を養分を含んだ培地上で培養すると走化性と増殖の効果によって非常に規則正しい複雑なコロニーパターンを形成することはよく知られている ([2])。さらにそのコロニーパターンは培地に含まれる養分濃度等に応じて様々に変化する。このようなパターン形成過程やメカニズムを理解するために数理モデルによるアプローチがなされてきた。パターン形成メカニズムを説明するために様々な数理モデルが提唱されているが、その共通の構成要素は走化性と増殖である。近年、最も単純な走化性と増殖を含む数理モデルにおいて定常パターンだけでなく、時間的な周期パターンやカオス的に振る舞う時空間パターンなど多様なパターンが報告されている ([1, 3])。本講演では、最も単純な走化性-増殖モデルを取りあげ、そこに現れる様々なパターンについて紹介する。また、現れるパターンの他の現象への応用可能性について議論したい。

## 参考文献

- [1] S.-I. Ei, H. Izuhara and M. Mimura, *Spatio-temporal oscillations in the Keller-Segel system with logistic growth*, *Physica D* **277** (2014) 1–21.
- [2] J. D. Murray, *Mathematical Biology I, II*, (2003) Springer.
- [3] K. J. Painter and T. Hillen, *Spatio-temporal chaos in a chemotaxis model*, *Physica D* **240** (2011) 363–375.

---

\*Email: izuhara@cc.miyazaki-u.ac.jp 〒 889-2192 宮崎市学園木花台西 1-1

## ヒト子宮頸がん (HeLa) 細胞における解糖系振動反応と同期

雨宮 隆 (横浜国立大学大学院 環境情報研究院)

振動と同期現象は生命活動に不可欠であり重要な役割を果たしているがそのメカニズムや機能には不明な部分も多い。全ての生物にとって最も原始的なエネルギー獲得プロセスといわれる解糖反応においても、代謝産物濃度の細胞内振動や細胞間同期が観察されている (Dano *et al.*, *Nature*, 1999; Weber *et al.*, *PLoS One*, 2012; Amemiya *et al.*, *Chaos*, 2015)。解糖系振動反応の研究は、真核生物のモデルとして酵母細胞を用いて約 50 年前から行われてきた (Hess & Boiteux, *Z. Physiol. Chem.*, 1968)。酵母は好氣的環境でも酸素を利用せずに嫌気呼吸 (エタノール発酵) を亢進する (Crabtree 効果; Crabtree, *Biochem. J.*, 1929)。また、酵母細胞はミトコンドリア呼吸が制御される実験条件下において、より明瞭に解糖系振動反応を示すことから、Crabtree 効果が解糖系振動反応にとって重要な生理学的要因と考えられる。

一方、がん細胞も Crabtree 効果に加え、突然変異的に嫌気呼吸 (乳酸発酵) を亢進させて ATP (アデノシン三リン酸) や生体高分子を得ていることは良く知られている (Warburg 効果; Warburg, *Science*, 1956)。そこで講演者らは、がん細胞と酵母細胞のこのような代謝的類似性に着目して研究を進めたところ (雨宮, 信学技報, 2014)、ヒト子宮頸がん由来の HeLa 細胞を用いた実験において 1 細胞レベルで解糖系振動反応を観察することができた (論文準備中)。

HeLa 細胞間で解糖系振動反応の同期を蔵本の秩序パラメータ (Shinomoto & Kuramoto, *Prog. Theor. Phys.*, 1986) を用いて調べたところ、細胞密度が高くてもほとんど同期は見られなかった。これは、細胞密度が高ければ同期する酵母細胞とは異なる性質で (Weber *et al.*, *PLoS One*, 2012)、がん細胞に特有である可能性がある。また、HeLa 細胞の細胞内の様子を調べたところ、解糖系振動反応が細胞核の周囲から始まり、時間とともに細胞内全体に広がる様子が観察された。

本講演では、HeLa 細胞の解糖系振動反応を再現する新たに構成した数理モデルについても紹介し、そのメカニズムについても議論したい。

### 参考文献

- Amemiya T, Obase K, Hiramatsu N, Itoh K, Shibata K, Takinoue M, Yamamoto T, Yamaguchi T. Collective and individual glycolytic oscillations in yeast cells encapsulated in alginate microparticles, *Chaos*, 25, 064606(1)-(7), 2015.
- 雨宮隆. 癌細胞における解糖系振動反応, 信学技報 (電子情報通信学会技術研究報告), 114 (341), 21-23, 2014.
- Crabtree H G. Observations on the carbohydrate metabolism of tumors. *Biochem. J.*, 23, 536-545, 1929.
- Dano S, Sørensen P, Hynne F. Sustained oscillations in living cells. *Nature*, 402, 320-322, 1999.
- Hess B & Boiteux A. Mechanism of glycolytic oscillation in yeast, I. *Z. Physiol. Chem.*, 349, 1567-1574, 1968.
- Shinomoto S & Kuramoto Y. Phase transition in active rotator systems. *Prog. Theor. Phys.*, 75, 1105-1110, 1986.
- Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*, 123, 309-314, 1956.
- Weber A, Prokaczov Y, Zuschratter W, Hauser M J B. Desynchronisation of glycolytic oscillations in yeast cell populations. *PLoS One*, 7, e43276, 2012.

# 木部道管分化における自律的な細胞壁パターンの形成

小田祥久 (国立遺伝学研究所)

パターン形成は生物の発生のさまざまな過程で現れる現象であり、生体の機能と形態形成の重要なプロセスを担っている。本講演では植物細胞をモデルにしたパターン形成の研究を紹介する。植物細胞は細胞表面に適切なパターンで細胞壁を沈着させることにより、細胞の形態と機能を制御している。その顕著な例として、木部道管細胞では螺旋、網目、孔紋などの幾何学的なパターン状に厚く強固な細胞壁を沈着することにより、水輸送が可能な筒状構造を実現している [1]。我々は独自に開発した高効率の *in vitro* 木部道管分化誘導系を用い、このような細胞壁の沈着パターン、特に孔紋型のパターンを構築する仕組みを解析してきた。これまでに、ROP11 低分子量 GTPase が局所的に活性化し、微小管脱重合因子を介して細胞壁合成のルールとして働く表層微小管を脱重合することを明らかにした [2,3]。さらに、ROP11 の局所的な活性化はROP GTPase の活性化因子、不活性化因子を介して細胞自律的に引き起こされることが明らかとなった [4]。最近になり、複数の細胞骨格付随タンパク質が活性型 ROP11 と細胞骨格との相互作用を仲介していること、ROP GTPase の活性化因子および不活性化因子が協調的に ROP11 を活性化する規模と頻度を決定していることが分かってきた。木部道管細胞が細胞壁パターンを構築する仕組みについて最新の知見を紹介したい。

## 参考文献

- [1] 小田祥久 (2012) 形を生み出す相互作用. 生命誌ジャーナル. 76  
[http://www.brh.co.jp/seimeishi/journal/076/research\\_1.html](http://www.brh.co.jp/seimeishi/journal/076/research_1.html)
- [2] Oda, Y., Iida, Y., Kondo, Y., and Fukuda, H. (2010) Wood cell-wall structure requires local 2D-microtubule disassembly by a novel plasma membrane-anchored protein, *Curr. Biol.* 20: 1197-1202.
- [3] Oda, Y. and Fukuda, H. (2013) Rho of Plant GTPase signaling regulates the behavior of Arabidopsis Kinesin-13A to establish secondary cell wall patterns. *Plant Cell* 25: 4439-4450.
- [4] Oda, Y. and Fukuda, H. (2012) Initiation of Cell Wall Pattern by a Rho- and Microtubule-Driven Symmetry Breaking. *Science* 337: 1333-1336.

## 細胞性粘菌の細胞ダイナミクス: 振動、波、走化性

澤井 哲 (東京大学 大学院総合文化研究科広域科学専攻)

落葉性の土壌のいたるところに生息する細胞性粘菌は、細菌を捕食し増殖するステージと、細胞集団が子実体を形成する発生期からなるアメーバ界の多細胞生物である。動植物、菌類の外のアメーバ界というこの一見奇妙奇天烈に見える世界は多くの謎に包まれている。私たちは、細胞性粘菌 *Dictyostelium discoideum*(キイロタマホコリカビ)の極めて洗練された細胞間シグナルと形態形成運動の一端を、ライブセルイメージング、マイクロ流体デバイスを持ちいた構成的手法、数理的理論的解析などを通じて明らかにしてきた。特に、1) 誘引分子として働く細胞外 cAMP が細胞間でいかに同調して、伝搬する波を形成するか、2) この cAMP の波を細胞がいかに読み取って、動く方向を決めるか、3) 動く細胞がいかに協調して集団的な形態形成運動を生み出すか、を中心に紹介する。

### 参考文献

- [1] S. Sawai, P. Thomason & E.C. Cox (2005) Nature 433, 323-326.
- [2] T. Gregor et al (2010) Science 328, 1021-1025.
- [3] D. Taniguchi, S. Ishihara et al (2013) PNAS 110 (2013) 5016-5021.
- [4] A. Nakajima et al (2014) Nature Commun.5, 5367.
- [5] A. Nakajima et al (2016) Lab Chip 16, 4382-4394.
- [6] K. Kamino et al (2017) PNAS (in press) doi: 10.1073/pnas.1702181114

# 細胞表層の安定性と不安定性: 収縮力によるパターン形成とその制御

西川正俊 法政大学生命科学部

1952年、数学者アラン・チューリングは、反応拡散系が一様状態を不安定化させ、自己組織化パターンを形成しうることを示した。そして、この描像に基づく過程が多細胞生物の形態形成に関わることは、その後の実験研究により明らかとなっている。しかし、チューリングが指摘するように、形態形成過程を駆動するのは化学反応過程と、それによって制御される細胞・組織スケールの力学過程である。このため、形態形成過程の機構解明には、化学力学系の相互依存性を考慮することが重要な問題となる。

細胞表層においてアクチン骨格が生み出す収縮力は、細胞や組織スケールの形態形成を駆動する。この収縮力発生はATP加水分解により駆動される非平衡な過程であり、細胞表層は本質的にアクティブマターの性質を持つ。これまで様々な生物種や組織において、高い収縮性を示す細胞表層のミオシンは、時空間パターンを生じることが報告されている。これは、細胞表層が示す潜在的な不安定性を表している。しかしながら、このような不安定性を内在する要素によって安定した形態形成を実現する機構については明らかではない。

本発表では、線虫1細胞胚の細胞表層におけるミオシンが示す、パターン不安定性と形態形成の安定性の関係について論じる。まず、収縮力による一様状態の不安定性により細胞表層のミオシンパターンが生じることが示す。次に、我々が発見した、ミオシン非依存的なRhoA活性化の自発的な時空間パターンについて話し、このパターンによるミオシンパターンの制御について議論する。本発表を通じて、細胞表層が収縮力の不安定性を制御することで、形態形成をロバストに実現するしくみについて提案する。



## マウス精子幹細胞の時空間ダイナミクスとホメオスタシス

吉田松生、北舘 祐(基礎生物学研究所)

組織幹細胞は、分化細胞を生み出すと同時に未分化な幹細胞プールを維持(自己複製)することで、組織ホメオスタシス(恒常性)を維持する。この時、自己複製と分化のバランスをとって、幹細胞プールの大きさ(=幹細胞の数)を一定に保つことが肝要である。プールが大きくなりすぎると腫瘍となり、小さくなると分化細胞が枯渇して組織が機能不全に陥ってしまう。自己複製と分化のバランスをとる2大メカニズムとして「非対称分裂」と「幹細胞ニッチ」が知られている。「非対称分裂」は、幹細胞が分裂した娘細胞のうち必ず一つが分化一つが自己複製することである。「幹細胞ニッチ」は幹細胞を未分化に保つ特別な場所で、ここを出た細胞は分化する。これらは、ショウジョウバエ生殖巣やほ乳類腸上皮など多くの組織の研究から見出された見事なメカニズムである。

しかし、これらのメカニズムは、すべての組織で働いているわけではなさそうである。我々が研究しているほ乳類の精巣では長期間多数の精子が作られており、これを支える幹細胞プールが一定に保たれている。しかし、精子幹細胞は特定の場所に集まっておらず、一つ一つがバラバラに、自分の子孫である分化細胞の間を活発に(しかも不規則に)動き回っている。分裂パターンもランダムで、ある時は2つの分化細胞を生んだかと思えば、娘細胞が2つとも自己複製する場合もある。しかし、幹細胞を集団としてみると見事に統制がとれていて、プールサイズ(組織内に散らばる幹細胞の密度)は驚くほど精密に維持されている。

非対称分裂にも明瞭なニッチ制御にもよらず、いかにして精子幹細胞プールは維持されているのだろうか? 本研究集会では、我々の研究結果からモデル化される幹細胞プール(密度)維持のメカニズムと、幹細胞とその子孫細胞が織りなす時空間パターンについて議論したい。

### (参考文献)

- Tokue, M. et al., **Stem Cell Reports** 8, 561-575 (2017)
- Ikami, K. et al., **Development** 142, 1582-1592 (2015)
- Hara, K. et al., **Cell Stem Cell** 14, 658-672 (2014)
- Klein, A. et al., **Cell Stem Cell** 14, 214-224 (2010)
- Nakagawa, T. et al., **Science** 328, 62-67 (2010)
- Yoshida, S. et al., **Science** 317, 1722-1726 (2007)
- Nakagawa, T. et al., **Dev Cell** 12, 195-206 (2007)