

## 細胞競合と補償的細胞肥大による組織修復メカニズムの解明

慶應義塾大学大学院

政策・メディア研究科 1年 BIプログラム

森本 健太

### 概要

多細胞生物において、組織を構成する個々の細胞は内外からの様々なストレスに晒されている。物理的創傷やアポトーシスなどの組織にかかる擾乱に対し、細胞は細胞間相互作用によってそれを認識し、修復することで組織の恒常性を維持している。分裂組織において、損傷によって細胞が失われると、その周辺細胞が分裂して「補償的細胞増殖」を行うことで損傷領域を修復する。一方、細胞分裂をしない分裂後細胞で構成されるショウジョウバエの卵巢濾胞上皮では、残存する周辺細胞の核の多倍体化を伴う細胞肥大化によって損傷領域を補う「補償的細胞肥大」という現象が発見された。この補償的細胞肥大は、インスリン様シグナルの活性化に依存していることが分かってきたが、インスリン様シグナルの活性化メカニズムは明らかになっていない。そこで本研究では分裂後上皮の組織修復システムとして、細胞死による機械的刺激からインスリン様シグナルの活性化と核の多倍体化に到る新しい分子メカニズムの解明を目指した。

#### 1. 補償的細胞肥大を導く機械受容チャネルの RNAi スクリーニング

補償的細胞肥大は組織における局所的な体積の減少を契機に生じることが示唆されている。そこで、細胞に直接的にかかる物理的な張力の変化が細胞肥大を導くのではないかと仮定し、機械的刺激に関与する遺伝子を網羅的にノックダウンすることで、スクリーニングを行った。スクリーニングには、卵巢濾胞上皮細胞の伸展細胞を対象に Gal4-UAS システムを用いて行った。スクリーニングから、機械刺激受容チャネルである TRP チャネル、Hippo シグナルにかかわる遺伝子が同定された。

#### 2. TRP チャネルの機能性解析

補償的細胞肥大に関与する遺伝子として、スクリーニング解析によって得られた遺伝子のうち、細胞肥大を最も抑制していたものは TRP チャネル遺伝子であった。そこで、TRP チャネルの卵巢濾胞上皮形成における内在的な機能性解析を行った。TRP チャネルを卵巢濾胞上皮において組織全体的にノックダウンを行ったところ、上皮細胞の細胞膜に揺らぎが生じていることが明らかになった。TRP チャネルの機能阻害によって、組織の発達に伴う細胞の適度な肥大化が阻害されたことが考えられる。現在、TRP チャネルのノックダウンによる機能性解析を行うためのトランスジェニック個体を作成している。

#### 3. 卵巢濾胞上皮細胞におけるカルシウムイメージング

TRPチャネルは、カルシウムイオン型の機械刺激受容チャネルであることから、補償的細胞肥大においてTRPチャネルの活性化によるカルシウムイオンの積極的な取り込みが生じることが予想さ

れた。そこで、実験モデルとして利用している卵巣濾胞上皮細胞において、ライブセル・カルシウムイメージングの系の立ち上げを行った。カルシウムインジケーターにはGCamp6sを用い、組織培養液にFly extractとヒト インスリン溶液を混合した溶液を用いたところ、経時的なカルシウムイオンの動態観察に成功した。今後、補償的細胞肥大におけるカルシウムイメージングを行っていく。

\* 本研究は国際論文投稿前のため、詳細は控えさせていただきます。

## 学会ポスター発表

1. Kenta Morimoto, Emiko Suzuki, Wu-Min Deng, Yoichiro Tamori "Mechanotransduction mechanisms in compensatory cellular hypertrophy" The 57th Annual Drosophila Research Conference, USA (July, 2016)
2. 森本 健太 鈴木えみ子 Wu-Min Deng 田守 洋一郎「分裂後組織の細胞競合における機械刺激による組織修復」第4回新学術領域 細胞競合班 研究会議, 東京 (2016年8月)
3. 森本 健太 鈴木えみ子 Wu-Min Deng 田守 洋一郎「機械的刺激による細胞周期プログラムの可塑的变化」第39回日本分子生物学会, 横浜 (2016年11月)

\* 2, 3の学会においてポスター賞を受賞しました。

## 謝辞

森泰吉郎記念研究振興基金は、学会発表渡航費、実験試薬代として支出させていただきました。本研究が、貴基金の援助により円滑に進められましたことをこの場を借りて感謝申し上げます。