



研究課題名 哺乳類初期発生の時空間的ゆらぎと自己組織化機構の解明

京都大学・高等研究院ヒト生物学高等研究拠点・主任研究者

ひいらぎ たかし
柊 卓志

研究課題番号： 21H05038

研究者番号： 00512477

研究期間： 令和3年度～令和7年度 研究経費（期間全体の直接経費）： 145,500千円

キーワード： 哺乳類初期発生、自己組織化、ゆらぎ、ロバストネス、サイズ制御

【研究の背景・目的】

生命システムには細胞の形や組織の大きさ、細胞分裂や分化のタイミングなど、空間、時間の変数にゆらぎが存在する。一方、生命システムはこうしたゆらぎに頑強であり、全体として機能的な秩序を有するように時空間的に制御されている。このゆらぎとロバストネスの共存や、そこに見られる空間と時間情報の統合は、生物学の未解決問題である。本研究では、哺乳類初期胚をモデルに、胚がゆらぎを乗り越えて一定のタイミングで一定の姿かたちで発生する原理を解明する。私たちは、哺乳類初期胚に定量的手法、物理学や数学的手法を駆使し、分子から組織レベルの多階層フィードバック制御が形やパターンの自己組織化の鍵であるというモデルを提唱してきた(図1)。この学際的方法論と概念モデルを発展させ、空間制御と時間制御の相互作用および胚のサイズ制御機構を明らかにする。さらに、哺乳類初期発生において種を超えて保存された原理と霊長類に特有の機構を見出す。これによりヒト発生学につながる理解を目指す。

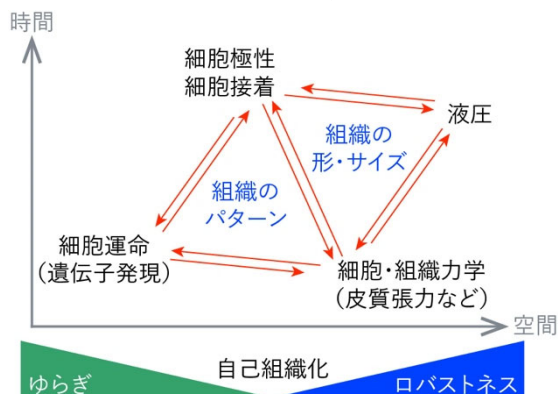


図1. 生物の自己組織化機構 様々な多階層フィードバックが時間、空間のスケールを越えて相互作用し、システムにロバストネスをもたらす。

【研究の方法】

マウス初期胚をモデルシステムとし、1)胚形態形成における細胞、組織構造の空間的ゆらぎと、2)細胞分裂や分化のタイミングなどの時間軸のゆらぎを計測し、それらの力学的制御機構を調べる。さらに、3)空間と時間情報を統合して、胚が自律的に形やパターンを形成する自己組織化機構の原理を解明し、それにゆらぎが寄与する可能性を検討する。発生生物学の長年の課題であるサイズ制御機構、すなわち4)胚が自身

のサイズの逸脱を感知し、発生の時空間プログラムを調節する機構の理解を目指す。さらに、5)発生の時空間スケールが異なる哺乳類としてヒトに近縁なサル初期胚を用いて、ゆらぎや自己組織化機構における種間の保存や差異を見出す。

本研究の重要な基礎となる、空間や時間変数のゆらぎの計測は、柊が共同開発した倒立型光シート顕微鏡 [Strnad et al. 2016 *Nat Methods*] によって初めて可能である。また、ゆらぎの定量には4次元画像データの大量解析が必要で、従来法 [Niwayama et al. 2019 *Dev Cell*] では実際には難しい。そこで、機械学習を用いた自動画像解析を共同開発している。これらの技術革新により、本研究は世界で独自に実施可能である。

【期待される成果と意義】

本研究では生物のゆらぎとロバストネスという根源的でありながら理解が難しかった課題に挑戦する。哺乳類の初期発生はその高い調節能から、この課題に最適であるが、技術的な困難を伴うため研究が進んでこなかった。柊グループの定量的かつ学際的手法を発展させることで、本研究が突破口となると期待できる。

本研究で得られるサルやヒト初期胚に関する知見、技術基盤はヒト生殖医療に応用可能である。また、近年、生命システムのロバストネスを模倣した設計(例えば、神経回路を模した人工知能など)が重視されている。ゆらぎとロバストネスの原理を理解することで、このような多方面の社会技術の発展に貢献できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Maître, J.-L., Turlier, H., Illukkumbura, R., Eismann, B., Niwayama, R., Nedelec, F. and Hiiragi, T.: Asymmetric division of contractile domains couples cell positioning and fate specification. *Nature* (2016) **536**(7616), 344–348.
- ・ Korotkevich, E., Niwayama, R., Courtois, A., Friese, S., Berger, N., Buchholz, F. and Hiiragi, T.: The Apical Domain Is Required and Sufficient for the First Lineage Segregation in the Mouse Embryo. *Developmental Cell* (2017) **40**(3), 235–247.e7.
- ・ Chan, C.J., Costanzo, M., Ruiz-Herrero, T., Mönke, G., Ryan, P., Bergert, M., Diz-Muñoz, A., Mahadevan, L. and Hiiragi, T.: Hydraulic control of mammalian embryo size and cell fate. *Nature* (2019) **571**(7763), 112–116.

【ホームページ等】

<https://ashbi.kyoto-u.ac.jp/groups/hiiragi/>