

課題番号 49

組織幹細胞ヘテロジェニティの解明に向けた細胞構造の解析

[1] 組織

代表者：中嶋 悠一朗
 (東北大学学際科学フロンティア研究所)
 対応者：田中 耕三
 (東北大学加齢医学研究所)
 家村 顕自
 (東北大学加齢医学研究所)
 分担者：
 長井 広樹 (東北大学学際科学フロンティア研究所)
 富士田 壮佑 (東北大学大学院生命科学研究所)

研究費：物件費 15 万

[2] 研究経過

生体における臓器や組織は、幹細胞を起点とした細胞間ネットワークによって形成される細胞社会である。近年の研究から、細胞社会における組織幹細胞の多様性、あるいはヘテロジェニティの存在が明らかにされつつあり、幹細胞ごとの新たな生理機能が注目されている。こうした幹細胞の個性が scRNA-seq をはじめとした大規模解析によって遺伝子発現レベルで解明される一方で、幹細胞ごとのダイナミクスや微細構造の違いに着目した研究は未だ発展途上である。幹細胞の多様性や加齢に伴う機能の変化を理解するためには、細胞内小器官や形態の違いに基づいた細胞生物学的アプローチを個別に遂行することが必要不可欠である。

本研究では、モデル動物であるショウジョウバエと申請者が確立中の新規モデルであるエダアシクラゲを用いて、組織幹細胞の個性を細胞構造レベルで明らかにすることを旨とする。ショウジョウバエの腸管において、腸幹細胞が組織恒常性の維持や老化に伴う恒常性破綻に関わるが、幹細胞の性質や形態レベルでの多様性の詳細は明らかでない。また、再生能力に秀でたエダアシクラゲにおいては i-cell という幹細胞の存在が予想されるが、クラゲ類での i-cell の形態や解剖学的特徴については共通理解に至っていない。

そこで本研究では、組織幹細胞のヘテロジェニティを明らかにするため、遺伝子発現や細胞動態（振る舞い）の違いを記述することを目的とした。さらに、細胞形態の解剖学的な基盤を確立するため、詳細な組

織切片の光学および電子顕微鏡観察を加齢研対応者の田中教授や家村助教と連携して行う。

これまでに、田中教授の研究室にて、電子顕微鏡での組織切片観察を行うためにサンプルの固定や包埋作業を行なって準備してきた。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず、ショウジョウバエの腸管における幹細胞に注目した (図)。腸管は全長の真ん中あたりに相当する R3 領域を境に、前方領域と後方領域に形態的に分けて観察した。幹細胞の分裂頻度に注目した結果、羽化直後において、前方と比べて後方における幹細胞で分裂能が高いことがわかった。さらに、細胞クローン解析から、前方と比べて後方では非対称分裂に比べて対称分裂の割合が大きいことも明らかとなった。これらの結果は、前方と後方の領域において、質的に異なる幹細胞の存在、すなわち幹細胞ヘテロジェニティを示唆していると考えられる。

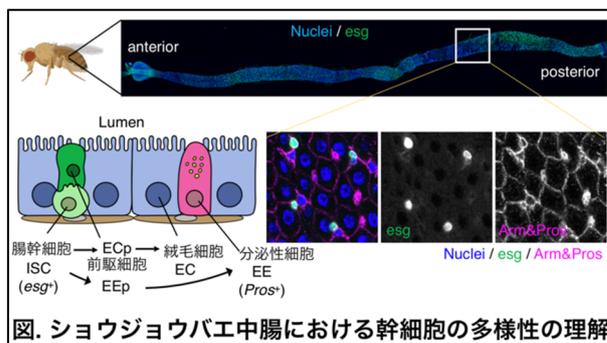


図. ショウジョウバエ中腸における幹細胞の多様性の理解

一方、エダアシクラゲが属するヒドロ虫綱クラゲにおいては、別の種である *Clytia* の研究から、i-cell という幹細胞が触手の付け根 (bulb) に存在することが提唱されている。エダアシクラゲにおいて、bulb 領域における増殖細胞の一部は、幹細胞マーカーとして知られる Piwi や Nanos 1 でラベルできたことから、これらは幹細胞様細胞として振舞うことが期待された。実際、触手を切除した後に起こる再生過程において、幹細胞様細胞が再生部位に移動する挙動が観察された。興味深いことに、Piwi 陽性あるいは Nanos 1 陽性の細胞の分布は一部が異なっている様子であったことから、幹細胞様細胞のヘテロジェニティが想定された。

今後は、切片観察によって、オルガネラや細胞骨格などをはじめとした細胞微細構造の違いに注目した解析を進めていきたい。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究は、組織幹細胞のヘテロジェナイティに注目して、幹細胞ごとの特徴を細胞内小器官や細胞骨格といった微細構造レベルで理解することを目指したものである。近年、ミトコンドリアやフィロポディア様の細胞骨格といった、ある種の幹細胞に特有の形態的特徴が正常組織や病態、老化組織において少しずつ明らかになりはじめている。老化モデルでもあるショウジョウバエの腸幹細胞の多様性を理解し、再生や若返り現象を示すエダアシクラゲの幹細胞を同定することで、幹細胞を起点とする多様な生命現象の細胞生物学を展開する上での研究基盤の確立が期待される。

[4] 成果資料

関連する論文成果および学会・研究会発表を以下に記す。

(1) 「ショウジョウバエを用いた組織恒常性と病態における細胞運命ダイナミクスの理解」

中嶋 悠一郎

第 43 回日本分子生物学会年会, オンライン開催 (2020 年 12 月)

(2) 「栄養環境変化が引き起こすショウジョウバエ腸内分泌細胞の脱分化現象」

長井 広樹, 倉永 英里奈, 中嶋 悠一郎

第 43 回日本分子生物学会年会, オンライン開催 (2020 年 12 月)