「遠回りに見えても、自分が本当にやりたい研究を」自ら開発した培養系で細胞壁のパターン形成機構に迫る

准教授　小田 祥久（おだ よしひさ）　新分野創造センター　細胞空間制御研究室

東京大学理学部生物学科卒業、同大学院新領域創成科学研究科博士課程修了。科学技術振興機構さきがけ研究者などを経て2014年4月より国立遺伝学研究所新分野創造センター 准教授。

ネズミやハエの体の形がつくられる分子的な仕組みは、大学の教科書に分厚く記載されるほど詳しくわかってきた。しかし意外なことに、生物を形づくる細胞そのものの形がどのようにつくられているかは「どの生物を見てもまだあまりよくわかっていない」と小田准教授は語る。細胞の形は、どのようにつくられるのか。動物にも植物にも共通する「形づくりの原理」はあるのか。小田准教授はこのような根源的な問いに答えを出すために道具立てから考え抜き、自らの手で作った培養細胞で着実に研究成果を重ねてきた。現在は主に細胞壁のパターンを指標にシロイヌナズナ道管細胞の形態を研究しているが、道管細胞や植物にこだわらず、細胞の普遍的な形づくりについて考えていきたいと語る。

植物の見た目や質感は、細胞レベルにも表れている

この写真（図 1）は、僕が果物や野菜を買ってきて、どこの文房具屋にでも売っているようなカミソリで切って、撮影したものです。ナシの細胞は結晶みたいに硬そうに見えますし、ブドウはふわふわして柔らかそうですよね。ほうれん草は、細長い細胞と平たい細胞が写っていますが、これはそれぞれ、葉柄（茎のような部分）と、葉の表面の細胞の写真なんです。「細胞を見ると植物のことがわかる」、そう思って研究しています。植物に限らず、生きものの形がどのようにできあがっているかを知りたいと思っていますが、動物よりも細胞の形の違いがはっきりしている植物で研究を始めました。このような形の違いは、細胞膜の外側にある細胞壁が、しっかりと細胞を包み込むことによってつくられています。

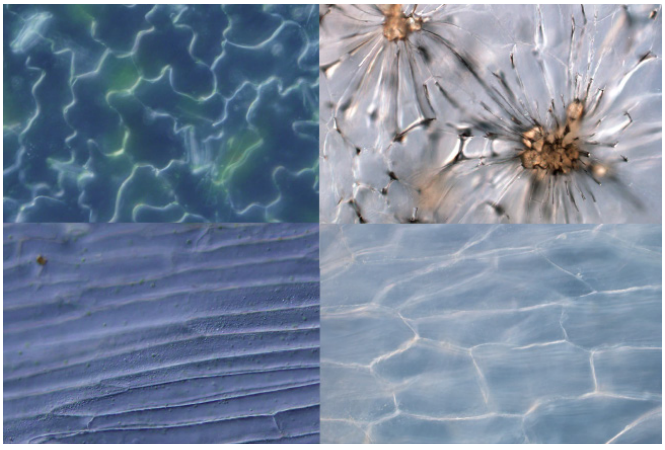


図 1　植物細胞の写真。左上：ほうれん草の葉の表皮細胞
左下：ほうれん草の葉柄　右上：ナシの果肉　右下：ぶどうの果肉

着目したのは、微小管の配向パターン

研究の対象に選んだのは、道管の細胞壁のパターンです。道管はご存じの通り、根から植物のいちばん上まで水を吸い上げて運ぶ一本の管で、管状の道管細胞が連なってできています。水を漏らさず頑丈な道管がつくられる過程で、必要な場所には穴をあけて水を通すように、植物の成長段階やからだの場所に応じてさまざまな細胞壁パターン（図 2）がつくり分けられます。このパターンがどのようにつくられるかを理解する鍵となるのが、細胞膜の内側にある微小管という繊維の並び方（配向パターン）です。なぜなら、細胞壁の主な成分であるセルロース微繊維（いわゆる食物繊維）が、この微小管に沿って合成されていくからです。微小管の配向パターンをシミュレーションで説明する研究は、2010 年頃から世界的に盛んになっていましたが、道管細胞のように穴があいているパターンは簡単に説明できません。そこで、まず、細胞が道管になる過程で、微小管の配向パターンがどのように変化するかを観察することを目指しました。

図 2　シロイヌナズナの道管細胞に見られるさまざまなパターン

意外な発見

ところが実は、道管がつくられるプロセスはとても観察しにくいです。植物のからだの深いところにありますから、顕微鏡では見えないし、取り出すのも難しい。そこで、未分化の培養細胞の集団を道管に分化させようということになります。微小管を蛍光標識して観察するためには遺伝子導入が必要なので、遺伝子を導入しやすいシロイヌナズナの培養細胞から道管をつくることに挑戦しました。実験の条件を毎日地道にちょっとずつ変えて、たしか100 通りぐらい試したところで、うまい組み合わせが見つかりました。最初はもやもやと見えていた微小管が、だんだん束になって縞模様になる過程が撮影でき、大学院での研究として論文にまとめることができました。

学位を取得した後、この実験系をさらに改良して効率を高め、一つの細胞の分化過程を長時間にわたって撮影できるようになりました。微小管は、最初は一面に広がっているのですが、だんだん部分的に薄くなって、微小管のない領域ができてきます。水を通す穴（壁孔）になる領域です。詳しく見ると、この領域にも微小管は伸びてくるのですが、すぐにひっこんでしまうのです。どうやらこの領域には目に見えない因子が存在していて、微小管を壊しているのではないかと思われました。実は、この結果を見るまでは、何らかの因子に微小管が引き寄せられることによって壁孔のパターンができるのだろうと思っていました。しかし実際は違っていて、壁孔になる領域で分解されていたんです。意外な結果でした。

細胞壁パターンの形成メカニズム解明へ

それでは、この領域がどのように決められているのか、つまり、微小管の分解が起こる場所と起こらない場所の空間的な配置がどういう仕組みで決められているのか。それが次の問いになりました。結果は今まとめているところですが、ある3つのタンパク質を同時に操作するだけで、自律的にパターンが生じることがわかりました。3 つというのは、微小管を分解するタンパク質と、その分解能力を活性化するタンパク質、そして不活性化するタンパク質です。この 3 つを道管とは関係ない細胞で発現させると、それだけで微小管の局所的な分解が起こったのです。

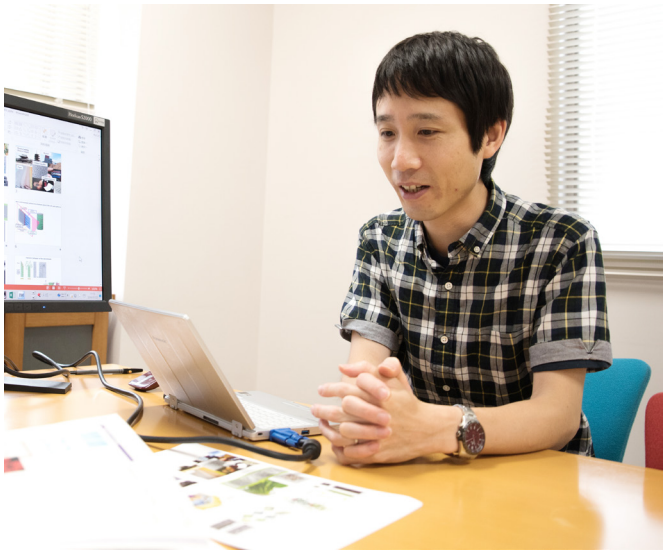
このような自律的パターン形成は、化学反応の振動現象（周期的な変化）と同じメカニズムで起こると考えています。もしそうなら、これらのタンパク質の活性化と不活性化のバランスや、拡散の速度などの条件を変えることで、縞模様から穴あき模様まで実現できるはずです。僕たちも培養細胞における3つのタンパク質の働き具合を操作して、縞模様や穴あき模様など、さまざまなパターンをつくる実験を進めているところです。他にも、壁孔が円くなるか細長くなるかを制御している因子を最近見つけました。こういったパターン形成に関する複数の研究を学生さんと一緒に進めています。

研究を志す人へのメッセージ

学生さんには、あまり目先の成果を求めずに、自分がやりたいことを長期的に追い求めてもらいたいなと思っています。実際に僕は実験系をつくるところから始めたので、同世代の大学院生よりも成果という点では出遅れたところもありましたが、最終的には自分のやりたいことへの近道になったと思います。

研究分野によっては、とにかく早く結果を求められる場合もあるかもしれません。大きな研究室の中でいくつもの研究テーマが走っていると、学生は全体像をなかなか把握できないということもあると思います。遺伝研ではどちらかというと、一人一人の先生が学生と顔をつき合わせて議論する時間があって、学生も周りの研究をよく把握しながら、自分の研究テーマをある程度自由に決められる研究室が多いように感じます。うちの研究室では、研

究室にある技術と材料の範囲内ではかなり自由にテーマを選んでもらえます。僕らがやっているような研究にちょっとでも興味が重なるところがあったら、体験入学もありますので、ぜひ覗いてみてください。



聞　き　手：リサーチ・アドミニストレーター室　伊東 真知子

2016年8月