

細胞の集まりからリーダーが生まれる仕組み

—出る杭はより出る—

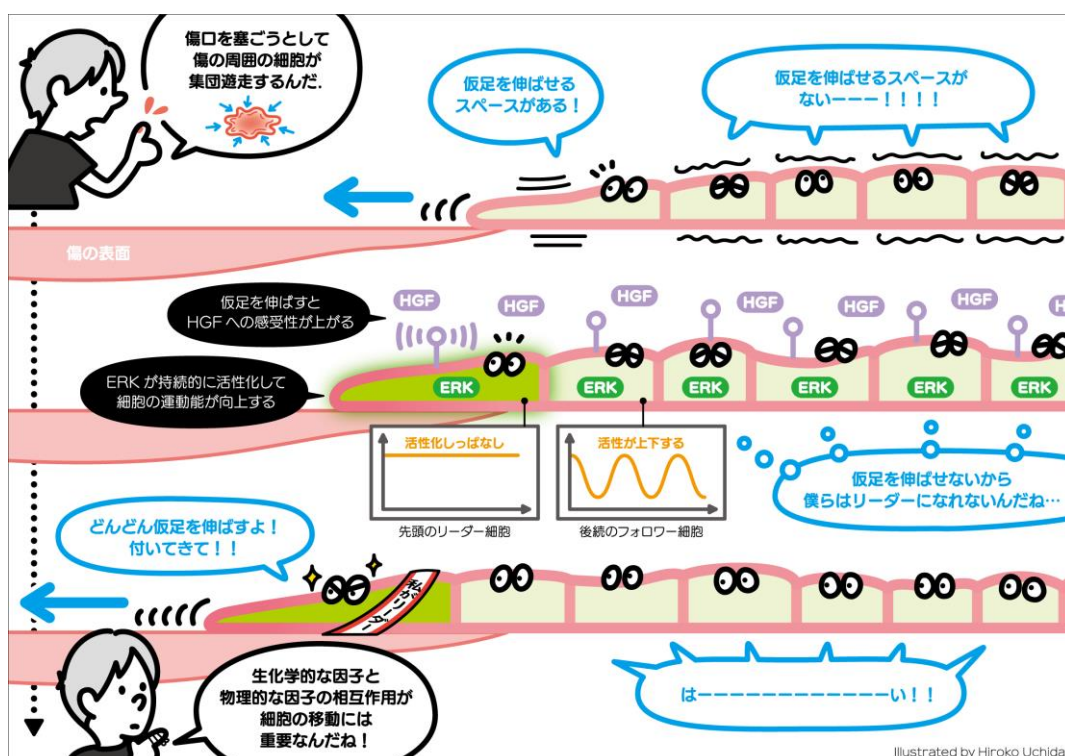
概要

皮膚に傷がつくと、傷に面した細胞がリーダーとしての機能を獲得し、他の表皮細胞を牽引することで修復を行います。しかし、元々は均質な細胞集団から傷に面した細胞だけがリーダーとなる機構は未解明でした。

京都大学大学院生命科学研究所の日野直也 特定助教（研究当時、現：IST Austria 博士研究員）、松田道行 同教授らの研究グループは、蛍光顕微鏡技術を駆使して細胞が傷口に向かって足を伸ばすことでリーダーとしての機能を獲得することを発見しました。傷口に仮足*¹と呼ばれる足を伸ばした細胞は肝細胞増殖因子（HGF）*²に対する感受性が上がり、この HGF は細胞の移動を司る ERK と呼ばれる分子の活性化を介してさらに仮足の形成を促進します。こうして大きな仮足を形成した細胞は持続的な ERK 活性化を示し、リーダーとしての機能を獲得することが分かりました。

本研究により、増殖因子などの生化学的因子のみならず、足を伸ばす空間という物理的因子も細胞制御に重要であることを示しました。こうした生化学的・物理的因子の相互作用は細胞の移動のみならず多様な発生・再生現象で重要であると考えられ、本研究で得られた知見は今後、医療や組織工学などの幅広い分野への応用が期待されます。

本研究成果は、2022年9月28日（現地時刻）に米国の国際学術誌「Developmental Cell」にオンライン掲載されました。



図：傷口に向かって足を伸ばした細胞がリーダーになり、他の細胞を牽引することで傷が治癒する

1. 背景

私たちの体を構成する細胞は個々が別々に機能するのではなく、互いにコミュニケーションを取りながら役割分担をし、臓器や個体レベルでの機能を実現しています。傷ついた皮膚を治すために周囲組織の上皮細胞^{*3}が移動する集団細胞遊走と呼ばれる過程でも役割分担がなされ、効率の良い移動が実現されています。通常の上皮細胞は組織内外の空間を隔てるために、細胞同士が強固に結合し、運動能は低くなっています。傷ができると傷に面した細胞は運動能が高いリーダー細胞となり、追従する細胞を牽引する役割を担います。

我々のこれまでの研究により、追従細胞は互いに引っ張り合いながら傷口方向に向かって協調的に運動することが明らかになっていました (Hino et al., Dev Cell, 2020; Aoki et al., Dev Cell, 2017)。またこの際、細胞の運動を司る ERK という分子の活性が追従細胞間で波のように伝播することで運動方向の情報が傷口から遠く離れた細胞まで伝わることを明らかにしました。しかし、リーダー細胞についてはまだ多くの謎が残されており、傷ができた時に均質な細胞集団からどのようにしてリーダー細胞が生じるのか、またなぜそのリーダー細胞は傷に面した領域にのみ生じるのかは不明でした。

2. 研究手法・成果

本研究では ERK の活性状態を生きた細胞内でモニターする蛍光バイオセンサーを用いて観察を行い、リーダー細胞では活性が高い状態が維持されていることを見出しました (下図)。一方で、追従細胞は過去の報告の通り、細胞間で活性が波のように伝播しており、個々の細胞レベルでは活性化と不活性化を繰り返している様子が観察されました。さらに詳細な解析を行ったところ、追従細胞とリーダー細胞での ERK 活性化はそれぞれ EGF と HGF と呼ばれる別々のタンパク質によって制御されることが分かりました。

そこで、なぜ HGF はリーダー細胞のみに作用するのかを検討したところ、傷口ができた際にその空間に向かって細胞が仮足を伸ばすと HGF に対する感受性が上がることが分かりました。HGF によって引き起こされる持続的な ERK 活性化は細胞の運動能を上げ、より一層仮足の形成を促進することでリーダー細胞としての能力獲得に繋がることも明らかになりました。一方で、追従細胞の周囲には仮足を伸ばすための十分な空間がないために HGF への感受性は低く保たれ、傷口から離れたところではリーダー細胞が出現しません。そのため、細胞が一度傷口に向かって仮足を伸ばすとますます仮足を伸ばしやすくなる、つまり「出る杭はより出る」ことにより集団細胞遊走を牽引するリーダー細胞が適切な位置に出現するということが示されました。

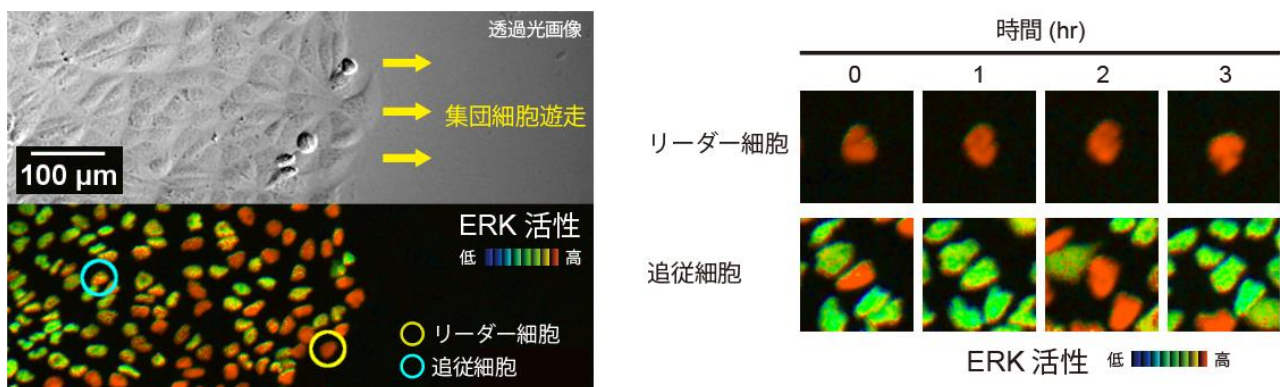


図. リーダー細胞と追従細胞は異なる ERK 活性動態を示す

3. 波及効果、今後の予定

本研究の成果により、均質な細胞集団から集団内での位置特異的に特殊な細胞 (本研究ではリーダー細胞)

が生じる仕組みの一つが明らかになりました。特に、本研究では HGF といった生化学的な物質に対する細胞の感受性が、細胞が仮足を伸ばせる空間の有無といった物理的な要因によって制御される事を明らかにし、生化学的因子と物理的因子との相互作用が細胞の機能制御に重要である事を示しました。本研究で得られた知見をもとに、新たな傷の治療方法の確立につながる事が期待されます。

HGF は集団細胞遊走以外にも受精卵から個体が形成される発生過程や組織の再生過程においても重要な役割を担うことが知られています。そのため、本研究で明らかになった物理的要因による HGF 感受性の新たな制御機構は多様な分野でのさらなる研究の発展を期待させるものです。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業 (17J02107「細胞外基質の硬さに応答するシグナル活性の生体イメージング」、20K22653「FRET イメージングによる集団細胞遊走の先導細胞特異的なシグナル活性化機構の解明」、20H05898「グリア細胞間情報伝達の可視化」、19H00993「細胞増殖因子情報伝達系の活性波による細胞集団移動制御機構」)、科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業 CREST (JPMJCR1654「ミクロからマクロまでシームレスに細胞と会話する光技術の開発」)、科学技術振興機構ムーンショット型研究開発事業 (JPMJPS2022-11)、Generalitat de Catalunya and the CERCA Programme (SGR-2017-01602)、MICCINN/FEDER (PGC2018-099645-B-I00)、European Research Council (Adv-883739)、2022 年度金沢大学がん進展制御研究所共同研究の支援を受け、実施しました。

<用語解説>

*1 **仮足**：細胞が移動する際に一時的に形成する、細胞膜が突出した構造。

*2 **肝細胞増殖因子 (Hepatocyte Growth Factor、HGF)**：細胞の機能を制御する増殖因子と呼ばれるタンパク質群の一つ。肝細胞の増殖を制御する因子として発見されたが、肝細胞以外の様々な上皮細胞に作用し、増殖や細胞運動を促進する。

*3 **上皮細胞**：動物が外界に面する部分を構成する細胞。上皮細胞は細胞同士で強固に結合し、組織内外を隔てるバリアとして機能する。

<研究者のコメント>

本研究では、リーダー細胞が出現する基本的な仕組みを明らかにしましたが、仮足を伸ばすと HGF への感受性が上昇する機構は謎のままです。一般的には HGF などの増殖因子は細胞膜上の受容体を活性化させます。細胞が仮足を伸ばすとこの活性化が促進されるのか、もしくは全く異なる機構での制御が存在するのか、まだまだ未解明なことが山積みであり、今後の研究で明らかにしていきたいです。(日野 直也)

<論文タイトルと著者>

タイトル：A feedback loop between lamellipodial extension and HGF-ERK signaling specifies leader cells during collective cell migration (葉状仮足と HGF-ERK シグナル伝達のためのフィードバックループは集団細胞遊走においてリーダー細胞の運命を制御する)

著者：日野直也、松田樹生也、実光雄也、真流玄武、酒井克也、今村龍、築地真也、青木一洋、寺井健太、平島剛志、Xavier Trepapat、松田道行

掲載誌：Developmental Cell DOI : <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2022.09.003>