

魚の傷をあっという間に修復するのは細胞たちのホワイト企業！？

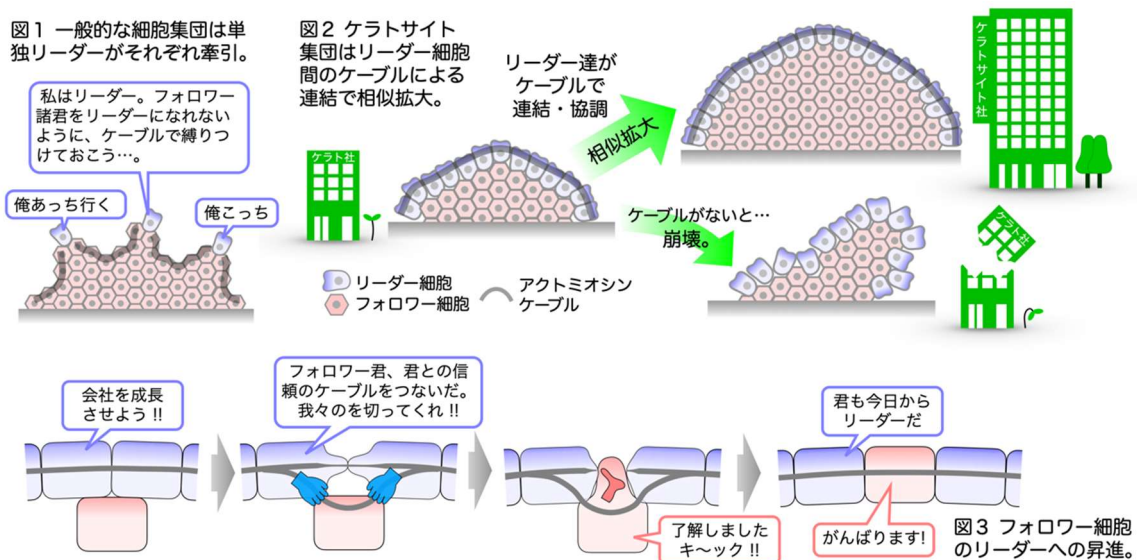
— 魚の創傷治癒速度はヒトの皮膚の治癒速度の 50 倍 —

【背景】

切り傷、擦り傷、やけどなど“創傷”は死に至るケースは少ないものの、治癒までの痛みや生活の不便さ、また、傷跡を残したくないという美容上の要求から、風邪と同様、常に治療法の開発が望まれています。創傷は周辺の上皮細胞が集団で損傷箇所へ移動し傷を埋める自然治癒力によって治癒するため、有効な治療法の開発には細胞集団の移動メカニズムの理解が重要です。魚類の創傷治癒はヒトのそれより数十倍速いことが知られています。

【発表のポイント】

- 一般的なヒトなどの上皮細胞集団では、先頭のリーダー細胞が単独で非効率に集団を引っ張ることが知られている(図1)。後続のフォロワー細胞同士がケーブルで連結されリーダー化が抑制されている。
- ケラトサイト集団ではケーブルがリーダー細胞間を連結し、集団の形を維持していた(図2)。
- その上、リーダー細胞たちはお互いを繋ぐケーブルを後続のフォロワー細胞に切断させ、そのフォロワーと新たにケーブルで連結しリーダーに昇進させることで集団を拡大させていた(図3)。



【概要】

山口大学大学院創成科学研究科の沖村 千夏学術研究員、岩永 美咲大学院生と岩楯 好昭准教授のグループは武蔵野大学 櫻井 建成教授、東京大学 上野 匡助教、浦野 泰照教授らのグループと共同で、魚の傷修復に関わる細胞集団のユニークな競合・協調行動を発見しました。

魚のウロコを1枚カバーガラスに接着させると、ウロコからケラトサイトという上皮細胞が集団で這い出て擬似傷修復を開始します。集団の先頭ではリーダー細胞たちがアクトミオシンケーブルを介して横一列に連結し、フォロワー細胞たちを牽引します。個々の細胞の大きさは経時変化しないのに、集団は半円形状のまま相似拡大していきます。これは細胞の配置が時々刻々巧みに最適化され続けなければ不可能です。この未知の集団移動メカニズムが魚の高速な傷修復のカギと推察し、研究グループはこの相似拡大メカニズムの一端を解明しました。リーダー細胞たちはお互いをケーブルで繋いで集団形状を維持し(図1)、加えて、そのケーブルを後続のフォロワー細胞に切断させ、フォロワー細胞と新たにケーブルを接続してリーダーに昇進させて、集団を拡大させていたのです(図2)。

この様式は社員思いのホワイト企業が急成長するさまを連想させます。ケラトサイト社には身勝手なリーダーはいません。働き者のリーダー達が協力して多くのフォロワーを引っ張っています。そして有能なフォロワーをどんどんリーダーに昇進させるのです。魚の傷修復がヒトより速いのもうなずけます。このユニークなメカニズムがヒトに医療応用され、近い将来、瞬く間に綺麗に傷が治るようになるのではないかとワクワクします。本研究成果は米国科学雑誌「米国科学アカデミー紀要(*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*)」に2022年4月27日に掲載されました。

【発表論文の情報】

タイトル :	Leading edge elongation by follower cell interruption in advancing epithelial cell sheets
著者 :	沖村 千夏 (山口大学), 岩永 美咲 (山口大学), 櫻井 建成 (武蔵野大学), 上野 匡 (東京大学), 浦野 泰照 (東京大学), 岩楯 好昭 (山口大学)
掲載誌 :	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2022)
DOI :	10.1073/pnas.2119903119
LINK :	https://doi.org/10.1073/pnas.2119903119

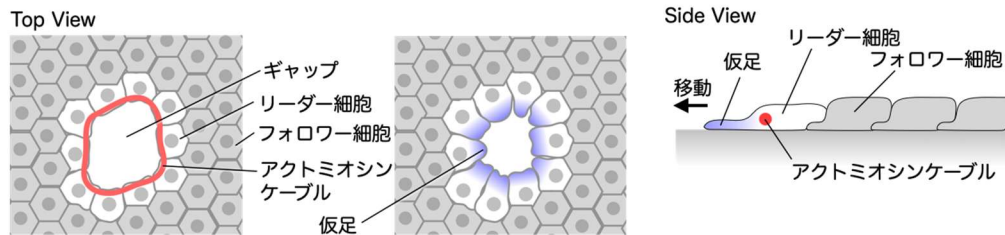
【詳細な説明】

多細胞生物では、集団的な細胞移動が、形態形成、創傷閉鎖、癌転移など、多くの発生および病理学的プロセスにおいて重要な役割を担っています。胚発生中の背側閉鎖^(注)や、創傷の閉鎖は上皮細胞集団の移動によって遂行されます。これらの閉鎖はいずれも組織表層の穴を塞ぐ現象なので、“ギャップ閉鎖”と総称されます。細胞集団の先頭となって進行するリーダー細胞がギャップをふち取るように複数存在し、その後ろにフォロワー細胞が続きます(図4)。リーダー細胞の2つの主要な運動メカニズムがギャップ閉鎖の原動力であるといわれています(図5)。すなわち (I) ギャップを巾着袋の口とみなし、巾着紐様にアクトミオシンケーブル^(注)が形成され収縮すること、および (II) 個々のリーダー細胞がそれぞれ仮足を伸長し、アメーバ運動することです。

図4 一般的な上皮細胞集団の集団運動(ギャップ閉鎖)。



図5 ギャップ閉鎖の2つのメカニズム。(左) アクトミオシンケーブルによる巾着収縮。(右) 仮足伸長による収縮。



切り傷、擦り傷、やけどなど“創傷”は、死に至るケースは少ないものの、治癒までの痛みや生活の不便さ、また、傷跡を残したくないという美容上の強い要求から、風邪と同様、常に治療法の開発、改善が望まれています。創傷は周辺の上皮細胞が損傷箇所へ移動する自然治癒力によって治癒するため、創傷の有効な治療法は細胞の移動方向を正しく誘導することと移動速度を上げることです。

魚の皮膚が損傷を受けると、上皮細胞ケラトサイトの集団が移動して傷を修復します。魚の創傷治癒速度は 500 $\mu\text{m}/\text{h}$ に達し、ヒトの皮膚の治癒速度の 50 倍に相当します。魚からウロコを 1 枚取りカバーガラスに付着させると、ケラトサイトの集団がウロコ表面からカバーガラス上に這い出て来ます。ウロコから這い出るケラトサイト集団のシートは、半円形のパターンを示し、この半円は形状を保ちながら時間と共に拡大します(図6)。最前列(先端)のすべてのケラトサイトは、リーダー細胞の特徴である仮足を持っています。同時に、アクトミオシンケーブルが各リーダー細胞内に分布し、細胞間接着装置(注)を介して相互に接続されています(図7)。このケーブル接続構造は、上述のギャップの巾着に似ています。アクトミオシンケーブルの巾着紐に囲まれたギャップは、通常、巾着紐の収縮によって縮小してやがて閉鎖します。一方、ケラトサイト集団のシートの先端は、ギャップの巾着紐と同じアクトミオシンケーブルによる細胞間接続の存在に関わらず、ウロコから這い出すにつれて徐々に伸長し、シートが相似拡大するのです。この事実は注目に値します。なぜなら、この相似拡大は細胞集団移動における全く新しい運動様式であるとともに、相似拡大によって魚が創傷を高速で修復できるのかもしれないからです。

図6 魚の上皮細胞ケラトサイトの集団運動。先導端を伸ばしながら集団が相似拡大する。

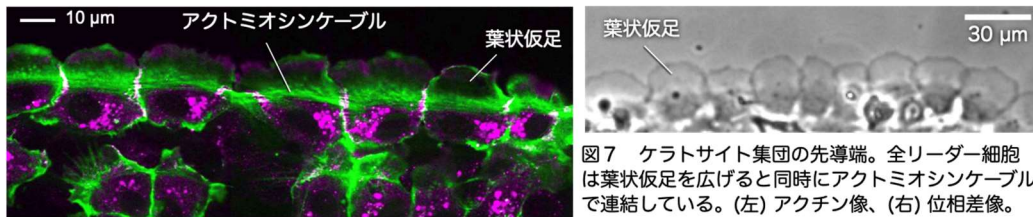
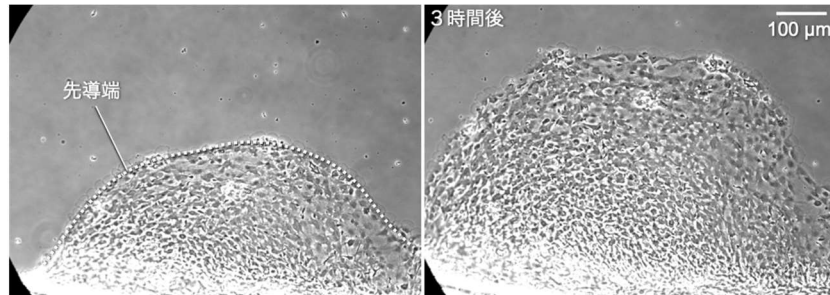


図7 ケラトサイト集団の先導端。全リーダー細胞は葉状仮足を広げると同時にアクチオンケーブルで連結している。(左) アクチン像、(右) 位相差像。

研究グループは、相似拡大中のケラトサイト細胞シートのアクチン^(注)をライブイメージングしたところ、フォロワー細胞が仮足を伸ばさせてリーダー細胞間のアクチオンケーブルを切断しているように見えました(図8)。もしかしたら、リーダー・フォロワー細胞間で新たにケーブルを接続し、お互いを引っ張り合ってフォロワー細胞先端で伸びた仮足でリーダー間の古いケーブルを切断しているのかもしれませんが(図9)。細胞同士の結合乖離を含め、一般的な生命現象は化学反応によって起こります。力学的に引きちぎるようなことは荒唐無稽に感じられます。

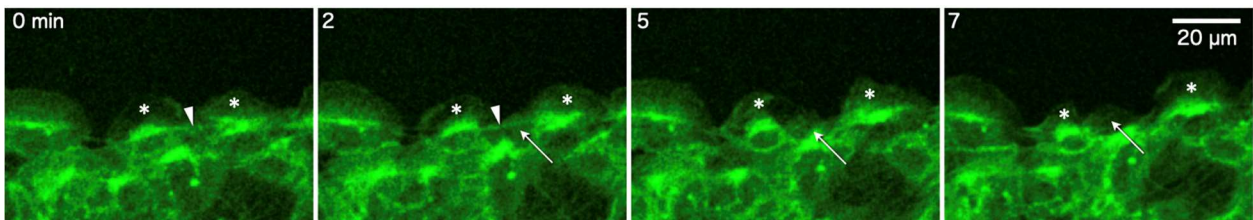


図8 フォロワー細胞の仮足伸長によるリーダー細胞間のアクチオンケーブルの切断。リーダー細胞(*)間のケーブル(矢じり)がフォロワー細胞(矢印)の仮足の伸長によって切断されている(5分)。

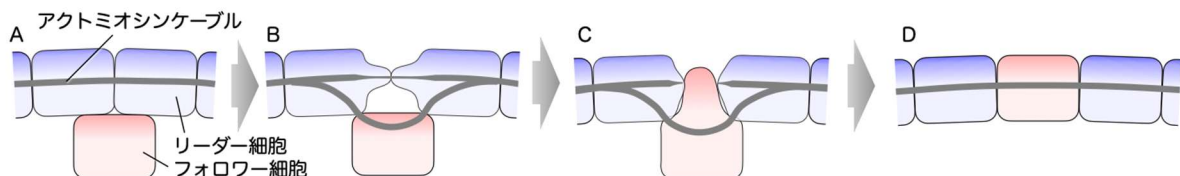


図9 ケラトサイト集団の先導端でのアクチオンケーブルの繋ぎ換え。(A)リーダー細胞はケーブルで連結している。(B)フォロワー細胞とリーダー細胞が新しいケーブルで連結する。(C)リーダー細胞間のケーブルがフォロワー細胞の仮足伸長で断ち切られる。(D)フォロワー細胞がリーダー細胞に転換する。

リーダー細胞間のケーブルがフォロワー細胞によって引きちぎられるか確かめるために、細胞の力を可視化する特殊な顕微鏡法でケラトサイト細胞シートの力を可視化しました。すると、果たして、ケーブルがちぎれるまで、リーダー・フォロワー細胞間でお互いを引

っ張り合っている様子が確認できました(図10)。この事実は、図9は荒唐無稽な仮説ではなく、ケラトサイト細胞シートの先端端は確かに図9に示すアクトミオシンケーブルのユニークな繋ぎ変えによって伸長していることを意味します。

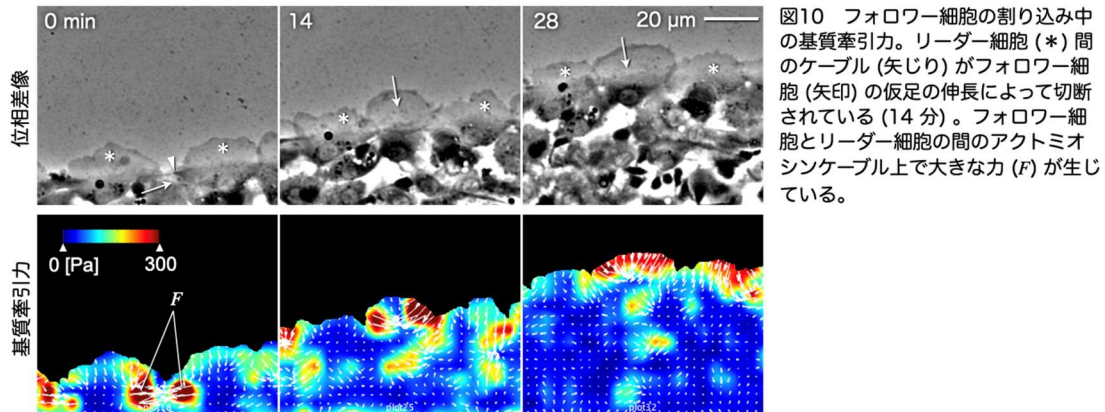


図10 フォロワー細胞の割り込み中の基質牽引力。リーダー細胞(*)間のケーブル(矢じり)がフォロワー細胞(矢印)の仮足の伸長によって切断されている(14分)。フォロワー細胞とリーダー細胞間のアクトミオシンケーブル上で大きな力(F)が生じている。

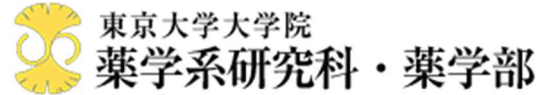
このユニークなアクトミオシンケーブルの再接続は、既知のギャップ閉鎖メカニズムとは異なり、集団的な細胞移動のメカニズムへの新しい洞察を提供します。損傷は上皮細胞の自然治癒力によってのみ修復されます。したがって、傷の治療法は上皮細胞の移動速度や効率の向上に他なりません。今回発見したメカニズムは純粋に力学的な過程です。ヒトの上皮細胞に適切な力学的な刺激を与えることで上皮細胞のアクトミオシンケーブルの再接続をうながし細胞シートの拡大を誘導し、飛躍的に傷修復の速度を上昇させられるかもしれません。

【謝辞】

本研究は、MEXT 科研費 21K15055, 17K07366, 19H04935, 20H03227, 21K19228, 16H06574 並びに JSPS 拠点形成事業 JPJSCCA20170007 の助成を受けたものです。

【用語解説(注)】

背側閉鎖：	円筒形の消化管を作る胚発生の一過程
アクトミオシンケーブル：	アクチンフィラメントと運動性タンパク質ミオシンの複合体。アクチンフィラメントよりも太く、筋肉のように収縮する繊維
細胞間接着装置：	細胞同士を連結するための複数種のタンパク質の複合体。細胞膜を貫通しており細胞外側で隣の細胞の装置と結合し、細胞内側ではアクトミオシンケーブルと連結している
アクチン：	重合してアクチンフィラメントを形成する球状蛋白質



【本研究に関するお問い合わせ】

山口大学大学院創成科学研究科理学系学域

教授 岩楯 好昭（いわだて よしあき）

TEL : 083-933-5960

E-mail : iwadate@yamaguchi-u.ac.jp

武蔵野大学工学部数理工学科

教授 櫻井 建成（さくらい たつなり）

TEL : 03-6865-8086

E-mail : tsakurai@musashino-u.ac.jp

東京大学大学院薬学系研究科

教授 浦野 泰照（うらの やすてる）

TEL : 03-5841-4850

E-mail : uranokun@m.u-tokyo.ac.jp

【配信元】

山口大学

総務企画部総務課広報室

TEL : 083-933-5007

FAX : 083-933-5013

E-mail : sh011@yamaguchi-u.ac.jp

武蔵野大学

経営企画部広報課

TEL : 03-5530-7403

Mail : kouhou@musashino-u.ac.jp

東京大学

大学院薬学系研究科・薬学部庶務チーム

E-mail : shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp