

令和3年9月7日

報道機関 各位

東北大学流体科学研究所

酸素を求めて動く細胞 細胞性粘菌の酸素に対する集団的な走性を解明

【発表のポイント】

- 細胞性粘菌^{*1}が低酸素環境下において動きを活発化させ、酸素を求めて集団的に遊走する性質を発見した。
- 広範囲にわたる細胞の動きの追跡、酸素濃度のライブモニタリング、マイクロ流体デバイス^{*2}を用いた酸素濃度制御、数理モデルの構築からなる学際的研究アプローチにより、細胞性粘菌の集団的遊走のメカニズムを理論的に説明した。
- 細胞性粘菌の集団的な遊走は、酸素濃度に応じた細胞の分裂と走気性^{*3}の変調の相互作用によって生じることを説明した。

【概要】

生体内の酸素濃度は時間的、空間的に変化しており、発生やがんの進行など様々な生命現象に深く関わっていると考えられてきました。しかし、酸素が細胞の遊走を直接的に誘引する物質であることはあまり認識されていませんでした。

仏国リヨン第1大学(Université Claude Bernard Lyon 1)と東北大学の共同研究チームは、真核細胞のモデル生物である細胞性粘菌が、酸素消費によって自己生成した酸素濃度勾配に応じて、酸素がより豊富な領域に向かって長期的・安定的にリング形状を形成しながら集団的に遊走することを発見しました。研究にあたっては、酸素センシングフィルムによる細胞周囲の酸素濃度のライブモニタリングと、マイクロ流体デバイスによる任意の酸素濃度勾配の生成を実現し、細胞性粘菌の集団的な遊走を説明する新しい数理モデルを構築しました。

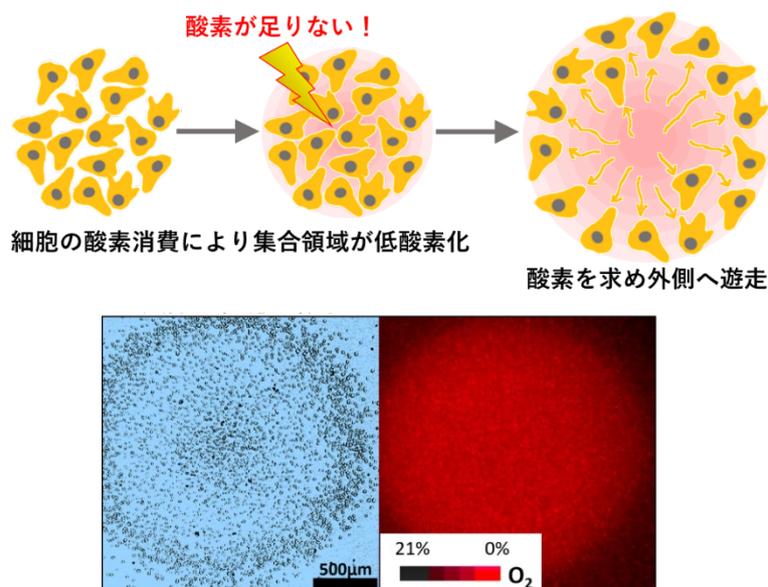
本研究成果は、酸素濃度環境に依存する複雑かつ多様な真核細胞の細胞動態を理解する突破口になり、生命現象の解明と予測につながる重要な知見です。

本研究成果は、8月20日付でオープンアクセス誌 eLife に掲載されました。

【詳細な説明】

生体内の酸素濃度は、分子拡散による血液や外気から組織への酸素供給と、細胞の呼吸などによる酸素消費とのバランスで決定されます。走気性は細菌については良く知られた生命現象であり、哺乳動物のような多細胞生物においても、細胞の走気性は発生やがんの進行などの様々な生命現象に深く関わっていると考えられてきました。しかし、細胞の走気性がそれらの現象に対する実効的な動作機構であることを証明した生体外の研究はほとんどありませんでした。

本研究は、ヒトを含む真核細胞のモデルとして広く研究されている細胞性粘菌 *Dictyostelium discoideum* を研究対象として行いました。細胞性粘菌のコロニーにガス不透過性のカバーガラスを被せると、細胞の酸素消費によって酸素濃度勾配が生成されます。このときの細胞の動き(遊走)を観察すると、細胞性粘菌は酸素がより豊富な領域に向かって長期間かつ安定的にリング形状を形成しながら集団的に遊走しました。この自己生成された酸素濃度勾配下の走気性について詳細に調べるため、白金ポルフィリン^{*4}を用いて酸素センシングフィルムを作製し、酸素濃度をモニタリングしながら遊走の観察を実現しました。また、微小流路内の酸素濃度を制御できるマイクロ流体デバイス^{*4}を開発し、任意の酸素濃度勾配を生成して細胞性粘菌の遊走を観察し、それと自己生成された酸素濃度勾配下の遊走を比較しました。さらに、観察結果に基づいて、細胞性粘菌の走気性を再現する新たな数理モデルを構築しました。構築した数理モデルは、細胞性粘菌の集団的な遊走は、酸素濃度に応じた細胞の分裂と走気性の変調の相互作用によって生じることを示唆しており、これまで未知だった集団的な遊走について新たな発見や予測に有益な情報を提供します。今後、走気性が誘起される詳細な条件や分子生物学的機構を明らかにすることで、酸素濃度環境に依存する複雑かつ多様な真核細胞の細胞挙動の理解に繋がることが期待されます。



図：自己生成した酸素濃度勾配環境下で観察される細胞性粘菌の酸素走性（上図）と、実際の細胞性粘菌と酸素濃度の顕微鏡観察結果（下図）

【用語説明】

- *1 細胞性粘菌：和名キイロタマホコリカビ。アメーボゾアに属する真核生物で、土壌表層に生息する。単細胞のアメーバ細胞として増殖する時期と、集合して多細胞体を形成する時期を有する。その既知の遺伝子配列は生物学的に簡単でありながら、ヒト細胞の遺伝子とのオルソログ(共通祖先に由来する遺伝子)を有するとされる。細胞運動についてヒト白血球細胞との共通点も報告されており、有用なモデル生物として広く研究されている。
- *2 マイクロ流体デバイス： マイクロスケールの流路内で流体を制御するデバイス。シリコン樹脂のポリジメチルシロキサン(PDMS)などを用いて作製されることが多い。近年、細胞実験への応用が盛んであり、生体内の臓器や器官の機能を模倣するチップ Organ-on-a-chip などが開発されている。
- *3 走気性： 酸素によって細胞の遊走が誘起される性質であり、酸素に向かう走性を正の走気性、酸素から遠ざかる走性を負の走気性という。
- *4 白金ポルフィリン： 多くの元素と安定的な錯体を形成し、酸素分圧により強度が変化する発光特性を有する。

【論文題目】

題目 Hypoxia triggers collective aerotactic migration in *Dictyostelium discoideum*

著者： O. Cochet-Escartin, M. Demircigil, S. Hirose, B. Allais, P. Gonzalo, I. Mikaelian, K. Funamoto, C. Anjard, V. Calvez, J.-P. Rieu

掲載誌： *eLife* 2021;10:e64731.

DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.64731>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学流体科学研究所

准教授 船本 健一

電話 022-217-5878

E-mail funamoto*tohoku.ac.jp

リヨン第一大学

教授 Jean-Paul Rieu

電話 +33 (0)4 72 43 11 42

E-mail jean-paul.rieu*univ-lyon1.fr

(報道に関すること)

東北大学流体科学研究所 広報戦略室

電話 022-217-5873

E-mail ifs-koho*grp.tohoku.ac.jp

(*を@に置き換えてください)