

線虫 *C. elegans* 初期胚の形態形成の定量的計算科学的解析

大浪修一

理化学研究所基幹研究所

多細胞生物の発生は時間的空間的に動的な過程である。受精卵と呼ばれる一つの細胞は細胞分裂を繰り返して様々な機能を持つ細胞を作り、それらが特定の位置に配置されることにより複雑な構造を持つ器官や個体が作られる。このような時間的空間的に動的な過程のメカニズムを理解するためには、現象の定量化と数理モデル化、計算機シミュレーションを組み合わせた定量的計算科学的アプローチが有効である。本講演では、多細胞生物の発生のメカニズムの解明を目指し、線虫 *C. elegans* 初期胚を研究対象として我々が行っている二つの研究アプローチを紹介する。

システムレベルの解析から発生のメカニズムの解明を目指すトップダウンアプローチの例として、遺伝子ノックダウン胚の定量的細胞分裂パターン解析を紹介する。我々はコンピュータ画像処理技術を使い線虫初期胚の細胞分裂パターンを自動的に測定する装置を開発し、この装置を使い RNAi で遺伝子の機能を阻害した胚の細胞分裂パターンの定量的な解析を行っている。第3染色体に含まれる全ての胚発生必須遺伝子（97 遺伝子）を対象とした解析では、数学的に定義した 281 種の表現型指標について計 5471 種の表現型を検出した。我々の定量的表現型解析では各々の表現型指標について野生型胚と RNAi 胚の形質を数値で比較するため、実験者の観察による表現型検出に依存した従来の表現型解析に比べて表現型検出の感度と客観性が高い。過去の表現型解析において計 23 表現型が検出された 14 の表現型指標について、我々は計 201 表現型を検出した。さらに我々は定量的表現型指標のペア相関から胚の状態変化のプロセスを推定する手法を開発し、250 指標、918 関係で構成される発生プロセスマップを作成した。また、ペア相関の外れ値となる遺伝子を用いて状態変化の指標間の関係の原因となる遺伝子を推定する手法を開発し、15 遺伝子の機能を推定した。

システムを構成する要素プロセスの解析から発生のメカニズムの解明を目指すボトムアップアプローチの例として、細胞内の核の位置を制御する機構の解析を紹介する。1 細胞期胚の細胞辺縁部で形成された核（雄性前核）は胚の中央部に移動して雌性前核と融合し、その後、核（紡錘体）は胚の中央から後極側に移動し非対称な分裂を誘導する。雄性前核の中央化の機構については、微小管の重合により生じる押力に依存した機構と細胞質の微小管依存性モータータンパクが生じる引力に依存した機構が細胞生物学的研究から提唱されていたが、どちらの機構が細胞内で機能しているのか不明であった。我々は計算機シミュレーションを使い 2 つの機構の間で核の移動様式に質的な差があることを同定し、胚の雄性前核の移動様式は引力に依存した機構による移動様式と質的に一致することを示した。紡錘体の中央から後極側への移動については、胚の後極側の cortex 部が前極側の cortex 部

より強く微小管を引くことに依存することが知られていたが、中央化から後極側への移動へ切り替える機構については不明であった。我々は、雄性前核および紡錘体のマイクロメータースケールの微小運動を、画像処理技術を使って測定し、核（雄性前核、紡錘体）に働く力の空間分布が中央化および後極側への移動の時期で異なることを示した。これらの結果を利用して、1細胞期胚の核の位置の移動の概略を再現する数理モデルを構築した。

本講演では、これらの研究について最新の成果を含めて議論する。

References

1. Hamahashi, S. et al.: *Systems Comput. Jpn.* 38(11), 12-24 (2007)
2. Kimura, A. & Onami, S.: *J. Cell Biol.* 179, 1347-1354 (2007)
3. Hamahashi, S. et al.: *BMC Bioinformatics* 6, 125 (2005)
4. Kimura, A. & Onami, S.: *Dev. Cell* 8, 765-775 (2005)