

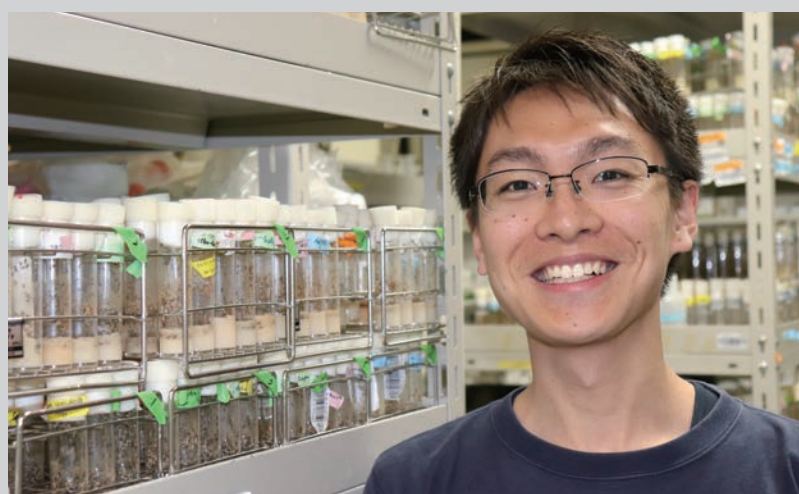
東京大学 生命科学ネットワーク 優秀ポスター賞受賞者インタビュー Vol. 4

平成 31 年度生命科学シンポジウムで優秀ポスター賞を受賞された方の中で特に優秀な成績を納めた方を対象に、研究内容やポスター発表の際に工夫したこと等について伺いました。

インタビュー日時 2019 年 5 月 14 日
記事発行日 2019 年 5 月 22 日

発表タイトル

「細胞死シグナル経路を介した細胞密度調整メカニズム」



薬学系研究科
博士課程 3 年
藤澤 侑也さん

経歴

大阪府出身

2015 年 3 月 東京大学 薬学部 薬科学科 卒業

2017 年 3 月 東京大学大学院 薬学系研究科 薬科学専攻 修士課程 修了

2017 年 4 月～現在

東京大学大学院 薬学系研究科 薬科学専攻 博士課程 在籍

研究分野：発生遺伝学

研究課題：細胞死シグナル経路を介した上皮密度調節機構の解明

藤澤さん：F、新富（聞き手）：S

私たちの身体ではなぜ細胞が死ぬのか

S) 研究内容について教えてもらってもよろしいですか？

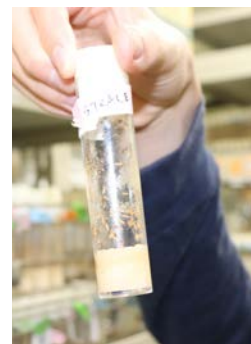
F) 私たちの身体の中では、毎日約 3,000 億個もの細胞が死んでいます。例えば、皮膚や腸などの細胞増殖性の高い組織では、細胞死によって組織全体の細胞数は常に一定の範囲内に維持されています。近年、ヒト大腸上皮、ゼブラフィッシュ表皮、イヌ腎臓尿細管上皮培養 (MDCK) 細胞を用いた研究から、組織の中でも特に細胞の密集領域で細胞死が高頻度に行われることが明らかになってきました。ところが、密集を起点とする細胞死が細胞死シグナルを介してどのように誘導されるのかよく分かっていませんでした。そこで私は、モデル生物として、RNAi 系統などによる *in vivo* での遺伝学的なスクリーニングに優れた（キイロ）ショウジョウバエを用いてメカニズムの解明を目指しています。実は、ショウジョウバエの発生過程では、密集によっていつも決まって細胞が死ぬ組織が存在します。私たちよりも見た目がはるかに小さいのに、ショウジョウバエの遺伝子は約 70% も保存性があるとされ、身体づくりや一度形作られた組織の恒常性維持の仕組みには数々の共通点があるんですよ。

ショウジョウバエを使っている理由

S) 私自身、ショウジョウバエを使った研究をやったことがないので教えて欲しいのですが、ショウジョウバエとセンチュウは両方とも *in vivo* の解析が可能で、なおかつ遺伝学が使える、というのは同じだと思うのですが、どういう基準で両者を使い分けているのでしょうか？

F) 1つの大きな違いとしては、センチュウは発生期の細胞系譜が全て明らかになっていて、どの細胞がいつ死ぬかということがあらかじめプログラムされているのに対し、ショウジョウバエは、プログラムされている細胞死だけではなく、周りの環境からのストレスにตอบสนองしても細胞死が起こるので細胞死には個体差があります。したがって、ショウジョウバエを用いれば、運命決定されておらず環境の揺らぎによって引き起こされる細胞死に関する研究ができます。また、私の観察している組織は一細胞レベルでの *in vivo* イメージングが長時間可能なので、細胞死の素過程をライブで見ながらメカニズムの解析ができるというメリットもあります。

S) センチュウにおける細胞死は全てあらかじめプログラムされているのに対し、ショウジョウバエは、プログラムされている細胞死もあるけれど、そうじゃない細胞死もある、というのが大きな違いなのですね。



ショウジョウバエを飼育しているバイアル。卵は約1日で孵化し、4日間の幼虫、5日間の蛹の期間を経て成虫になる。成虫は3ヶ月間ほどの寿命。

形作りに重要な役割を果たす細胞死

S) なぜ“細胞死”という研究分野に興味をもたれたのでしょうか？

F) 発生過程を考えると、細胞を増やしたり大きくしたりするだけが身体づくりと思われがちですが、その一方では、必ず細胞が死ぬという、一見、成長とは逆行しているような現象が起こります。「細胞が死ぬことで、生体にとってどんな良いことがあるのだろう」とあれこれ考えているうちに、この不可解な現象に魅了され、この研究分野を選びました。考えてみると例えば、粘土でスカイツリーを作るとき、一旦、スカイツリーよりちょっと大き目の構造体を作って、それを削って形を作ることもできますよね。私たちの身体づくりもわかりで、例えば手の発生では、最初は指の間に水かきのような構造体がある状態で一旦作られた後に、水かき（指の間の細胞）が細胞死によって削られて、形が作られていきます。さらに最近の研究では、細胞は死ぬ際に、積極的に周りの細胞に細胞増殖を誘導したり、移動を促したりすることも明らかになってきました。つまり、形作りのためだけに細胞はただ消極的に死んでいるだけ（物理的に消失する）ではなくて、細胞死自体が積極的に周辺の細胞に働きかけているということもあるのです。このような細胞死の生理的意義は完全には解明されていませんが、単に消失するだけではない、細胞死の意義が徐々に明らかになってきています。

確率的に起こる細胞死

S) なるほど。研究の背景について詳しい説明ありがとうございました。それではもう少し詳しく研究内容について教えてもらってもよろしいでしょうか。

F) 私が観察している組織は、左右から上皮が身体の正中線に寄ってきて結合することで形成される場所です。そのため、一過的に圧力がかかり細胞の混雑（密集）が起こります。そして、その密集が起点となって、細胞死が起こるのです。つまり、この正中線では特定の発生タイミングに必ず密集による細胞死が起こるのですが、細胞死の時期や数、細胞が元いた場所（細胞系譜）などが個体によって異なる（確率的である）ことからプログラムされていない周りの環境にตอบสนองした細胞死の一つだと考えられるというわけです。

密集した場所で細胞が死ぬ意義

S) 密集した場所で細胞が死ぬ意義について教えてください。

F) 私の見ているショウジョウバエの系では、密集による細胞死を抑制すると、細胞が死なない分、最終的な上皮組織のサイズが大きくなります。それが大人（成虫）のショウジョウバエにとってどんな不都合があるのかと聞かれると難しいのですが、例えば、私たちを構成する臓器のサイズが部分的に拡大すると様々な異常に繋がる場合がありますよね。また、私たちの大腸上皮で日常的に起こる密集を起点とする細胞死は、適切に起こらないと、組織は増殖を続け、やがて上皮層から脱落し、浸潤や転移を引き起こすがん細胞が現れる危険性を孕んでいるので、密集にตอบสนองした細胞死は上皮組織の恒常性維持に重要だと考えられています。

試行錯誤の末、たどり着いた方法

S) 研究を行うにあたり、特に苦勞した点を教えてください。

F) 密集による細胞死のメカニズムを知るための手法です。私は2つの方法を検討しました。1つ目は将来死ぬ細胞とそうじゃない細胞の遺伝子プロファイルと比較するという方法を考えました。ただ、組織をバラバラにして死ぬ細胞とそうじゃない細胞を分けてとってきて、比較するという方法は解剖する手技や発生タイミングが難しく現実的ではないと判断しました。そこで、組織全体をとってきて、網羅的に遺伝子プロファイルを調べる方法を考えました。

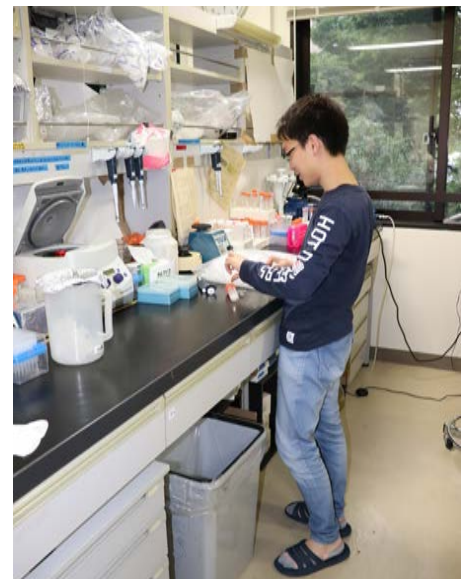
S) 組織全体をとってきたら、これから死にゆく細胞とそうじゃない細胞をわけられないのではないですか？

F) 実は、死ぬ前からわずかに活性化しているカスパーゼ3の活性を検出できるプローブがあって、そのプローブを用いると、細胞がまだ生きている段階から、将来死ぬ可能性の高い細胞をラベルすることができます。ただ、そういった細胞(ラベルされた細胞)をFACSでソートしてしまう発想だと、細胞同士がバラバラになってしまいます。私が知りたかったのは、細胞が密に接触しているときの遺伝子プロファイルだったので、細胞の接触を保ったままにするため、例えばmRNAに結合しているリボソームを免疫沈降してきて、翻訳中のmRNAを解析するTRAPという方法に挑戦しました。しかし、目的の死にゆく細胞のリボソームだけを精製してくるという方法は結局うまくいきませんでした。

そこで、もう1つの方法として、樹立されているショウジョウバエRNAiシステムをストックセンターから取り寄せてきて、調べたい組織特異的に遺伝子発現を抑制することで密集による細胞死の誘導因子を同定しようと考えました。具体的なスクリーニングの方法は、調べたい組織において細胞死が起こらなくなる(組織が大きくなる)、という表現型を示す個体を探し、遺伝子を同定するというものです。

S) ショウジョウバエには全部で約15,000遺伝子あるということですが、何種類の遺伝子を発現抑制したのでしょうか？

F) 全部の遺伝子を網羅的にテストすると、お金も時間も莫大にかかってしまいます。なので、すでに知られているメカノセンサーや細胞骨格、酸化ストレスに関わる遺伝子などを含んだ合計約200個に絞るという工夫をしました。



立って作業を行うスタイルの実験台。常に整頓されている実験プラットを指している。

「結論から先に」「具体例を根拠として提示する」など質問に対する答え方を工夫

S) 発表において、特に工夫した点を教えてください。

F) 今回の場合だと絶対に発表時間5分を超えないことです。審査時間を超えるのは相当印象が悪いと思います。私が審査員だとしたら、審査時間を超えるとなかなか辛いと思ったので、その点は特に意識しました。そのために例えば、図を全て順番に説明していくのではなく、いくつか選んで説明しました。あとは、説明する時に、どなたにでも理解してもらえるように、最初の方は専門用語を極力使わないようにしました。

S) それは去年の優秀ポスター賞を受賞した方もおっしゃっていたので、すごく重要なことなのですね。

F) あとは、質疑応答の時ですが、できるだけ結論から答えるようにしています。また、質問者自身が何を聞きたいのかとまわっていないこともあるので、質問の論点を確認した上で答えるようにしています。それと、答える際に、例えば「確かにその可能性もあります」と漠然と返すのではなく、すでに知られている例を根拠として提示しながら返答すると、説得力もありますし、話が続けていくと思います。あと、分野が違う人に対しては、自分の研究では今“何が課題なのか”を言うと、盛り上がる人が多い気がします。違う分野の人と課題を共有すると、自分では知り得なかった“解決方法”のヒントを提供してくれるかもしれません。

“その研究にどういう意味があるのか”を意識

S) 研究をすすめるにあたって、気をつけていることを教えてください。

F) 研究スタイルとして、面白いからその研究をやる、というのも大事だと思いますが、私のモチベーションとしては「その研究にどういう意味があるのか」ということを普段から意識するようにしています。例えば、ショウジョウバエで明らかになったことを、哺乳類で応用するとしたらどんな系で証明する必要があるか、また明らかになったところで、人の病気のどんなことがわかるのか、ということなどを意識しています。

シンポジウムは異分野の人と話せる貴重な機会

S) 今回ポスター発表をして、よかった点、改善して欲しい点があれば教えてください。

F) 異分野の人（しかも興味対象は同じく生物）と話せる機会は少ないので、すごく貴重な機会だと思いました。

パッと見て選んでもらえるポスターを目指す

S) これから発表される方にアドバイスがあれば教えてください。

F) 自分よりも目上の方が聞きに来られると緊張するかもしれませんが、説明をロジカルに行うことさえできれば、面白さを共有でき、有意義なポスター発表になると思うので、「自分の研究は誰よりも知っている」と信じて怖気付かないことが大事だと思います。また、発表を聞きに来る人が持つ感覚は、ジュースを買うときに似ていると個人的に思っています。例えばお店に並んでいるペットボトルには、“果汁100%”など、パッと見ただけでわかるコピーが書いてあり、目を惹く工夫がしてありますよね。たくさん並んだポスターの中から興味をもってもらうには、自分の研究の味を短く的確に伝えるポスターを目指すが良いと思います。

S) なるほど。それは非常にわかりやすい例えですね。さすがです。

「研究対象にどれほど生理的意義があるのかを意識できて、その一方で遊び心も忘れない」生物研究者になりたい

S) 将来の夢（目標）を教えてください。

F) さっきの回答とは少し矛盾しますが、「研究対象にどれほど生理的意義があるのかを意識できて、その一方で遊び心も忘れない」生物研究者になりたいです。言い換えると、生物現象を紐解く際に「なんのために？」と同じくらい「なぜ？」という好奇心を大事にしたいです。なぜなら、生物研究はそれがなんの役に立つのかよく分からないまま進めていかなければ、実際にはその意義が見えてこないことも多いと感じたからです。という訳で、私は「なんのために？」と「なぜ？」のバランスを大切にしていきたいです。そして、自分の研究成果がいつか世の中に還元されればいいなと夢見ています。毎日八エの身体づくりを眺めながら。



実験と同じくらい、文章を作成する時間も好きだと語る藤澤さん。見習いたい！

お忙しい中ご協力ありがとうございました。



聞き手
生命科学ネットワーク
特任助教 新富 美雪
研究分野：細胞生物学

この記事についてのご意見・お問い合わせ先
info@lsn.u-tokyo.ac.jp
東京大学 生命科学ネットワーク
駒場1キャンパス 17号館1階