



## なぜ気孔は1対の細胞で囲まれる？ ～植物の形作りの謎に数学で迫る～

九州大学大学院医学研究院の三浦岳教授と大学院医学系学府博士課程3年杉原圭氏の研究グループは、ワシントン大学の鳥居啓子教授および理化学研究所の遠藤高帆上級研究員らとの共同研究で、植物の気孔を形作る細胞がただ1回だけ正しく分裂してできるメカニズムを明らかにしました。

ほとんどの植物には気孔と呼ばれるガス交換を行うための小さな孔がたくさん開いています。この気孔は元となる細胞がただ1回だけ分裂して2個1対の孔辺細胞をすることで形成されています。これまでに、分裂の制御に関与する遺伝子の存在は知られていましたが、ただ1回の分裂を引き起こす仕組みの全貌は明らかになっていませんでした。

今回、ワシントン大学と理化学研究所の研究グループは、バイオインフォマティクスを手掛かりに、3群からなる遺伝子ネットワークが気孔の分裂を制御していることを実験的に明らかにしました。九州大学の研究グループは、この遺伝子ネットワークの挙動を数理モデル化し、ネットワークに異常が生じた様々な変異体での細胞分裂の挙動を再現・予測しました。これらのことから、3群の遺伝子ネットワークが1回だけの分裂を制御していることが明らかになりました。植物学、バイオインフォマティクス、数理モデリングという3種の異なる分野が融合することで、植物に欠かせない気孔が1対の細胞で正しく形作られるメカニズムの一端を解明することができました。

気孔は高校の生物でも取り上げられる一般にも馴染みの深い構造ですが、その形づくりの機構にはわかっていないことがたくさんあります。将来的に今回のような異分野融合研究によってさらに多くの根本的な形づくりの謎が明らかになっていくことが期待されます。

この研究成果は、2018年5月8日(火)午前1時(日本時間)に、米国科学雑誌「Developmental Cell」オンライン版で発表されました。

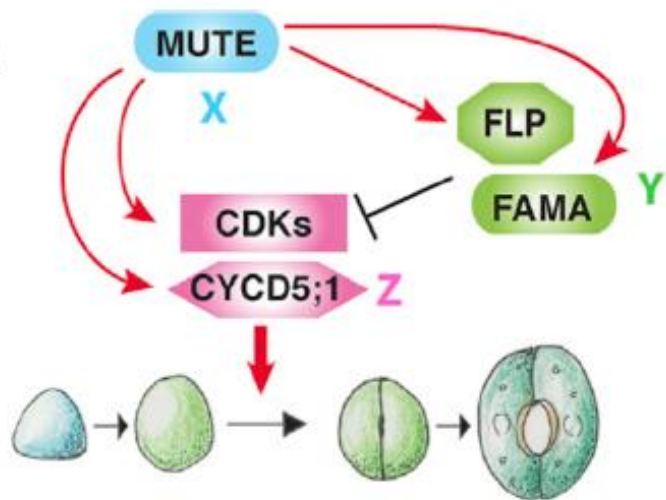
### 研究者からひとこと：

植物学という異分野との研究は一種の異文化コミュニケーションでしたが、未知の分野と組み合わせることで興味深い研究が生まれる異分野融合の醍醐味を味わうことができました。



九州大学 三浦岳教授 杉原圭 博士課程学生

### 参考図



【お問い合わせ】九州大学大学院医学研究院 教授 三浦岳

電話:092-642-6048 FAX:092-583-6923

Mail: [miura\\_t@anat1.med.kyushu-u.ac.jp](mailto:miura_t@anat1.med.kyushu-u.ac.jp)

## ■背景

ほとんどの植物には気孔と呼ばれるガス交換を行うための小さな孔がたくさん開いています。この気孔は1対の孔辺細胞によって囲まれているが、気孔が正しく発生するためには孔辺母細胞がただ1回だけ対称分裂を引き起こす必要があります。この分裂の制御に関与する遺伝子の存在は知られていましたが、ただ1回の分裂を引き起こす仕組みの全貌は明らかになっていませんでした。

また、システム生物学の分野では、実際の遺伝子ネットワークではある特定の局所パターンが多く出現していることが明らかにされ、ネットワークモチーフと名付けられていました。このモチーフの理論的な性質は調べられていましたが、多細胞生物の発生段階で実際にネットワークモチーフとその機能を結びつけて実証された例は多くありません。

## ■内容

まず、ワシントン大学の実験植物学の研究グループは理化学研究所のバイオインフォマティクスの研究グループと共同で、RNAシーケンス法を用いて、気孔の分化を支配するマスター遺伝子の1つである *MUTE* によって制御される遺伝子群の全体像を明らかにしました。これによって、*MUTE* は細胞分裂に直接関わるサイクリン/CDKの発現を促進するだけでなく、サイクリン/CDKの発現を抑制する *FAMA* や *FOUR LIPS (FLP)* の発現も促進することがわかりました。

*MUTE*, *FAMA/FLP*, サイクリン/CDKの3群からなるこの遺伝子ネットワークは、タイプ1インコヒーレントフィードフォワードループ (I1-FFL) と呼ばれるネットワークモチーフとして捉えられます (図)。

そこで、九州大学の研究グループは、この遺伝子ネットワークを、時間遅れの入った簡潔な常微分方程式として数理モデル化し、数値シミュレーションによって3群の遺伝子発現の挙動を再現しました。このモデルは *MUTE* の下流にある2群の遺伝子発現タイミングを変化させる変異体で生じる表現型も再現しました。さらに、このモデルを用いて、*MUTE* の過剰発現変異体では、細胞分裂が全く生じない場合と過剰な細胞分裂が生じる場合の両方の変異が生じうることを予測しました。これをもとにワシントン大学のグループが *MUTE* の過剰発現変異体を丹念に観察すると、両方の変異が実際に観察され、理論予測が裏付けられました。

理論的には、I1-FFLは反応速度を速め得ること、さらに時間遅れを組み合わせることで反応の強さを増強させることができることが知られています。孔辺母細胞の分裂においても、*MUTE* が分化のプログラムと細胞分裂を同時に起こすとともに、サイクリン/CDKのピークを作ることにI1-FFLが寄与しているかもしれません。

これらのことから、この3群の遺伝子がI1-FFLとして1回だけの細胞分裂を支配するネットワークを形成していることが明らかになりました。植物学とバイオインフォマティクス、さらに数理モデリングを組み合わせることで、植物に欠かせない気孔が正しく形作られるメカニズムの一端が解明されました。

## ■効果・今後の展開

本研究では極めて簡潔な数理モデルによって、気孔を形成するためにただ1回の細胞分裂を起こす仕組みというこれまで明らかにならなかった謎に大きく迫ることができました。また、理論面からも特定のネットワークモチーフが実際に機能と関連して存在することを示す好例であると考えられます。さらに気孔の発生を精緻に制御する機構の研究が実験生物学と数理生物学のような異分野が組み合わせることで進んで行くことが期待されます。

また、広く数理モデル研究が他分野と連携して有機的に機能することで生物学においても数理・理論的研究の果たす役割がますます広がっていくことが期待されます。

## ■研究について

当研究の九大グループのパートは、いわゆる公費のみを用いて極低予算で行われました。この例は、意外な組み合わせの融合研究では低予算でも充分面白い仕事ができる好例であるとともに、研究者の裁量で自由に利用できる基盤経費の重要性を示しています。

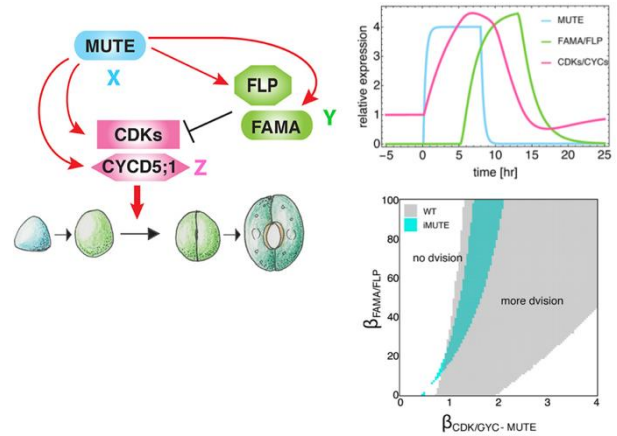


図: 細胞分裂を制御する遺伝子ネットワークとその数理モデル。(右) 遺伝子ネットワークの模式図。(左上) 数値シミュレーション例。(左下) *MUTE*過剰発現での予測。

## 【用語解説】

- 1) 気孔：ほとんどの植物の葉の表面にある小さな穴のこと。外界とのガス交換を行う。
- 2) 孔辺細胞：気孔を取り囲む1対の細胞
- 3) バイオインフォマティクス：生物学にあらわれるデータを情報科学の手法を使って解析する学問
- 4) 遺伝子ネットワーク：複数の遺伝子が相互作用をしていること
- 5) 数理モデル化・数理モデリング：ある現象に含まれる因子どうしの相互作用を数式で記述すること
- 6) 変異体：遺伝子やゲノムに変化が生じている生物のこと
- 7) 孔辺母細胞：孔辺細胞の元となる細胞。この細胞が1回対称分裂することで孔辺細胞になる。
- 8) 対称分裂：1つの細胞が分裂して2つの同等な細胞になること
- 9) システム生物学：生命現象をシステムとして理解しようとする学問分野
- 10) ネットワークモチーフ：ランダムなネットワークより生物のネットワークに多く見られる基本的なパターン
- 11) RNA シーケンス法：細胞や組織に含まれるRNAの配列を網羅的に決定し、その時点での転写産物の全体像を明らかにする手法
- 12) 分化：細胞の機能や構造が特殊化すること
- 13) マスター遺伝子：生物の発生について一連の出来事に関わる多数の遺伝子を制御する少数の遺伝子タイプ1インコヒーレントフィードフォワードループ：ネットワークモチーフの一つ。ある遺伝子Xが遺伝子YとZの発現を促進し、遺伝子Yが遺伝子Zの発現を抑制する関係にある3つの遺伝子ネットワーク。
- 14) 時間遅れ：ある時点での量の変化が同時点ではなく以前の量に依存するような状況のこと
- 15) 常微分方程式：一変数関数に関する微分方程式。ここではある遺伝子発現の時間変化を複数の遺伝子
- 16) 子発現量からなる数式で表したもので、空間情報を含まない。
- 17) 数値シミュレーション：数理モデルの振る舞いをコンピュータを使って近似的に計算すること
- 18) 過剰発現：ある遺伝子が通常よりも多く発現している状態

## 【論文情報】

タイトル： MUTE Directly Orchestrates Cell State Switch and the Single Symmetric Division to Create Stomata  
著者名： Soon-Ki Han, Xingyun Qi, Kei Sugihara, Jonathan Dang, Takaho A. Endo, Kristen Miller, Eun-Deok Kim, Takashi Miura, Keiko U. Torii  
掲載誌： Developmental Cell (2018)  
DOI： 10.1016/j.devcel.2018.04.010

### 【お問い合わせ】

大学院医学研究院教授 三浦 岳  
電話：092-642-6048  
FAX：092-642-6923  
Mail：miura\_t@anat1.med.kyushu-u.ac.jp