



初期胚が細胞分裂異常を耐え抜く仕組みの発見

～光操作が解き明かす、ゼブラフィッシュ胚の驚くべきトラブル対応力～

ポイント

- ・光で細胞分裂を on/off できる独自化合物で、初期胚の分裂異常パターンを随意に操作。
- ・原腸形成以降の胚が、長時間続く甚大な分裂異常を耐え抜き成魚になれることを発見。
- ・紡錘体チェックポイントの強度が、分裂の精度と効率のバランスを決める鍵。

概要

北海道大学大学院先端生命科学研究院の上原亮太准教授、同大学大学院理学研究院の小谷友也准教授、同大学の玉置信之名誉教授（元電子科学研究所教授）、京都工芸繊維大学の松尾和哉助教らの研究グループは、ゼブラフィッシュ初期胚に備わった細胞分裂障害への抵抗性を明らかにし、その細胞メカニズムを特定しました。

個体発生においては、細胞分裂が効率良く、かつ精度を保ちながら起こる必要があります。このバランスを決める仕組みの解明は、生き物のからだ作りを理解する上で重要な課題です。本研究では、光で細胞分裂を操作する独自技術である光変換性分裂阻害薬^{*1}によって、ゼブラフィッシュ胚が原腸形成^{*2}期に、分裂異常への著しい抵抗性を獲得することを発見しました。さらに、胚内部の細胞増殖ダイナミクスを捉えるイメージング解析によって、初期胚に特有の「ファジーな」分裂異常監視機構が、分裂異常によるダメージを最小限に抑えつつ必要な細胞増殖率を保つ役割を果たすことを明らかにしました。

本研究成果は、あらゆる生命に確率的に起こる細胞分裂エラーに対して、細胞がどのように対処して確実なからだ作りを実現するのかについての理解を助け、がんなどの疾病リスクを抱える染色体異常細胞がどのように長期間からだに潜伏し得るのかに関するヒントを提供すると考えられます。

なお、本研究成果は、2026年3月23日（月）公開の Communications Biology 誌にオンライン掲載されました。

【背景】

個体発生の過程では、たった一つの受精卵から無数の細胞で構成される成体が形成されるため、効率の良い細胞分裂による増殖が求められます。一方で、個々の細胞が同一な遺伝情報を保持するためには、染色体の複製と分配が正確に制御される必要があります。初期胚は、この「効率と精度」という相反する二つの要求をバランスよく満たして細胞数を増やす必要に迫られています。このバランスを失うと、個体は初期発生異常や染色体異常によるがん形成などの問題に直面すると考えられます。しかし、どのような仕組みで初期細胞分裂の効率と精度のバランスが実現するのかは不明でした。

【研究手法】

本研究では、研究チームが独自に開発した光変換性の細胞分裂阻害薬をゼブラフィッシュ初期胚に用いることで、発生の随意的タイミングで分裂異常を誘導し、発生ステージによる応答性の変化を調べました（図 1）。具体的には、同阻害薬処理胚を、原腸形成期の前後で、様々な時間スケジュールで光照射することで、胚内で細胞分裂の異常が起こる時期や期間を細かく変化させ、どの発生ステージの胚がどの程度分裂障害に耐えて発生を進められるかを解析しました。さらに、応答性に著しい違いが見られた発生ステージ間で、蛍光ラベルした染色体の高解像ライブイメージングによって、細胞分裂制御のダイナミクスにどのような違いが生じているかを調べ、その原因を探りました。このような時期特異的な操作は従来の遺伝学や薬理学手法では不可能であり、上述の光操作技術を駆使することで初めて実現可能になりました。

【研究成果】

原腸形成期前の胚が、二回以上繰り返される細胞分裂異常によって死滅するのに対して、原腸形成期の胚は、分裂異常が数時間にわたって繰り返される条件においても著しい抵抗性を示し、目立った染色体コピー数異常を引き起こしながらも、その大半が成魚まで、目立った障害もなく成長することを発見しました。原腸形成期前後の胚における分裂異常時の染色体の細胞内ダイナミクスを調べると、原腸形成期には、異常に応答して分裂の進行を遅延させてエラー修正を行う「紡錘体チェックポイント*3」が作動し始めることが分かりました。興味深いことに、このチェックポイントは成体細胞で見られるほどに完璧には動作せず、分裂の進行を 15 分程度遅らせて、染色体分配エラーの規模を染色体 3.6 本分から 1.2 本分程度に軽減する効果をもつことが明らかになりました。分裂異常誘導後の胚内における細胞増殖と細胞死の変遷をイメージング解析した結果、この染色体エラーの程度の差が、その後胚内で生き残って個体形成を支えられる細胞の数を大きく変化させて、胚の生存性を左右していることが分かりました。これらの結果から、動物初期胚が発生ステージに応じて紡錘体チェックポイントの強度を変化させることが、分裂の効率と精度のバランスを保ちながらトラブル対応力の高いからだ作りを実現する仕組みが明らかになりました。

【今後への期待】

初期胚における細胞分裂異常は、発生障害をはじめとする広範な疾病の原因を生むと考えられています。一方で、細胞分裂のエラーは正常な組織でも「一定程度」見られる、というのが一般的な見方です。しかし、正常に許容される分裂異常の範囲がどの程度のものなのかは、いまだに全く分かっていません。今回の発見は、少なくとも「見た目には問題のない成魚になる」という観点では、魚初期胚に研究前の予想をはるかに上回る許容性があることが明らかになりました。今後は、これらの分裂異常を経験した細胞集団が、どの程度正常な細胞と違っているのか、なにかのきっかけにがん化などの

問題を引き起こすリスクを抱えているのか、といった問題を調べる必要があります。このような研究を展開することで、環境ストレスなどにより徐々に蓄積する異常細胞が疾病を起こすリスクの実態の理解や制御に役立つヒントが得られると期待されます。

【謝辞】

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業・基盤研究 (B) (JP19H03219 及び JP24K02017)、挑戦的研究 (萌芽) (JP21K19244 及び JP24K21956)、国際共同研究加速基金 (B) (JP19KK0181 及び JP24KK0139)、新学術領域研究「シンギュラリティ生物学」(公募研究) (JP19H05413)、第一三共生命科学研究振興財団研究助成、高松宮妃癌研究基金研究助成金、蓬庵社特別研究助成、テルモ生命科学研究振興財団研究開発助成、北海道 B 型肝炎訴訟オレンジ基金研究助成金、喫煙科学財団研究助成事業、秋山記念生命科学研究振興財団 (以上、代表者：上原亮太) などの支援により実施しました。

論文情報

論文名	Optochemical elucidation of a critical role of the incomplete spindle assembly checkpoint in zebrafish development (光科学で解明するゼブラフィッシュ胚における不完全な紡錘体チェックポイントの機能)
著者名	松浦 暉 ¹ 、細野美優 ¹ 、松尾和哉 ² 、玉置信之 ^{3,6} 、小谷友也 ⁴ 、上原亮太 ^{1,5} (¹ 北海道大学大学院生命科学院、 ² 京都工芸繊維大学、 ³ 北海道大学電子科学研究所、 ⁴ 北海道大学大学院理学研究院、 ⁵ 北海道大学大学院先端生命科学研究院、 ⁶ 北海道大学名誉教授)
雑誌名	Communications Biology (生物学の専門誌)
DOI	10.1038/s42003-026-09871-w
公表日	2026年3月23日(月)(オンライン公開)

【参考図】

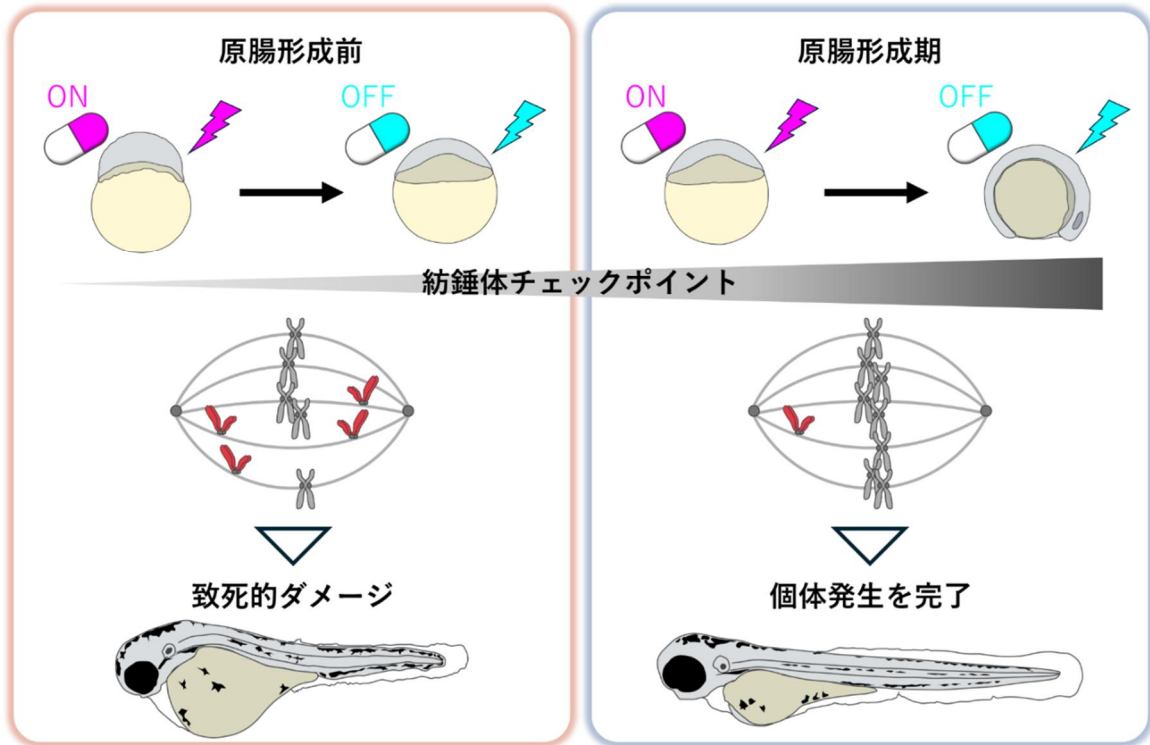


図 1. 光による細胞分裂操作により明らかにした、発生ステージに応じた分裂異常への抵抗性変化。原腸形成期前の胚では、紡錘体チェックポイントが作動せず、分裂異常に際して重篤な染色体コピー数異常により胚が致命的なダメージを受ける。一方、原腸形成期の胚は、不完全ながら効果をもつ紡錘体チェックポイントにより、分裂異常のダメージが軽減されながらも胚は細胞増殖を続けることが可能になる。この結果、原腸形成期の胚は、数時間に渡って続く大規模な分裂異常に対して高い抵抗性を示し、個体発生を完了することができる。

【用語解説】

*1 光変換性分裂阻害薬 … 細胞分裂期に複製染色体の運搬を担うモータータンパク質の特異的な阻害薬に、照射波長に依存して構造変化を起こす分子モチーフを付与することで、当てる光の波長によって細胞分裂期の染色体運動を on/off 制御できるようにした化合物。本研究チームが先行研究で独自開発したもの。

出典：

Mafy et al., *Photoswitchable CENP-E inhibitor enabling the dynamic control of chromosome movement and mitotic progression. J. Am. Chem. Soc.* 142, 1763–1767 (2020).

*2 原腸形成 … 動物の初期発生において、単層構造の胚の一部において大規模な細胞運動による陥入が起こり、個体形成の基礎となる胚葉の分化が進行する現象。

*3 紡錘体チェックポイント … 細胞分裂期に、複製染色体が紡錘体によって捕捉されて細胞中央に整列するプロセスに異常が生じた際に、これを検出して、分裂がそれ以上進行しないようにするメカニズム。動物体細胞の中には、捕捉されない染色体が一组でもある限りこのチェックポイントにより分裂進行が停止されるケースが報告されているが、今回の研究で観察されたゼブラフィッシュ初期胚においては、チェックポイントの強度が弱く、数組の染色体が捕捉整列されない状態でも分裂が進行することが分かった。