

令和元年6月7日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K17643

研究課題名(和文)細胞の幾何学的構造に基づくパターン形成の解明

研究課題名(英文)Elucidation of pattern formation based on cell geometry

研究代表者

李 聖林 (Seirin-Lee, Sungrim)

広島大学・理学研究科・准教授

研究者番号：50620069

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、細胞の幾何学的構造を反映した上で細胞内・外の分子の動態を詳細に記述できる多細胞の新しいモデリング手法の実現と開発を目指してきた。その結果、Multi-phasefield法と反応拡散系を組み合わせる新しい数理モデリング手法の構築に成功し、(まずは細胞の動的な変形を入れていない条件の元で)細胞のサイズや形が側方抑制のパターン形成に極めて重要な役割を果たしている可能性を突き止めた。本研究結果は、細胞の物理的・幾何学的性質の制御が、何らかの仕組みを通じて自発的なパターン形成を制御し、細胞の機能決定に関与をしている可能性を示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の数理モデル又はマルチスケールモデル化は、主体となる蛋白質の動態を記述する事だけに注目した手法を用いており、蛋白質がおかれている場(又は環境)である「細胞」の幾何学的特徴を完全に無視してきた。そこで本研究のモデル化では多細胞において細胞の幾何学的構造をきちんと反映した上で細胞内又は細胞間の分子ダイナミクスを観察できるモデル化手法の開発は世界初である。今後、このモデル化と研究の発展によって細胞の幾何学的特性とパターン形成の関連性を特定することができ、パターン形成理論の発展のみならず、細胞機能を遺伝子操作ではない方法で制御できるという新たな細胞制御理論の可能性を提示できたと考える。

研究成果の概要(英文)：In this research project, I have aimed at the realization and development of a new multicellular modeling method that can describe the dynamics of intracellular molecules with reflecting the geometrical structure of cells. As a result, I succeeded in constructing a new mathematical modeling method by using the combination of the multi-phase field method and the reaction diffusion system.

We identified the possibility that the size and shape of cell can play a critical role in pattern formation determining the cell fate. The results indicate that physical and geometrical properties of cells can control spontaneous pattern formation which is involved in cell function determination.

研究分野：細胞生物学の数理モデリング、数理生物学

キーワード：パターン形成 反応拡散系

1. 研究開始当初の背景

一つの細胞（受精卵）から始まって様々な細胞組織と器官を作り出す生命の発生過程は、自然界における自発的なパターン形成の典型例であると同時に、研究者にとっては最もチャレンジングな現象である。これらのパターン形成を理解するために用いられてきた数理モデルの多くは、基本的な以下の二つの仕組みに基づいている。一つは、ある特定蛋白質の濃度勾配（空間パターン）を作る仕組みであり、作られた空間的非一様な蛋白質濃度分布に応じて細胞が機能を決めるというシナリオである。Turing パターン形成の原理（抑制-活性化関係を持つ二分子の反応と拡散）が最もよく知られている。もう一つは、細胞同士の接触による側方抑制的な仕組みであり、細胞膜でリガンドとレセプターと呼ばれる、シグナルを与える蛋白質とシグナルを受け取る蛋白質が細胞接触を通じて結合し、細胞内にシグナルを送るという生物学的仕組みが背景にある。Notch-Delta シグナル伝達が最もよく知られた例である。

これらのモデルは、細胞内ダイナミクスを省略した簡単なモデルでありながらも、様々なパターン形成の解明に多く貢献してきた。しかし、分子生物学の飛躍的発展及び実験技術の高度化によって、細胞内の分子動態が具体的に可視化されるようになると、細胞内外の蛋白質すべてに対して細胞自身がその制御に直接関わっている事が明らかになってきた。これにより、細胞内ダイナミクス又は細胞との相互作用を全く考えずに細胞外蛋白質の動態のみを捉えた従来の Turing モデルはその妥当性が問われるようになった。Turing の基本原理は有力なパターン形成のメカニズムとして認めつつも、数理モデルとしての妥当性が不明確となり、Turing 的なパターン形成を考える上でロバストな数理モデル化や、それを満たすための第二のメカニズム発見が極めて重要な課題になっている。

これらの問題の背景には、従来の数理モデルが細胞内のダイナミクス及び細胞の役割をきちんと記述していないという点がある。細胞は細胞膜を通じて細胞外からシグナルとなる蛋白質を受け取り、それを細胞質に運送、運送された蛋白質は細胞核にたどり着き、的確な遺伝子を発現させる。これにより新しく作られた蛋白質は再び細胞間同士を制御する事になる。従来のモデルではこのようなプロセスが無視されており、蛋白質の細胞内における滞在時間や移動、空間分布などの影響が考慮されず、細胞内動態によるパターン形成へのエフェクトが排除されている。その結果、パターン形成の仕組みを総合的に捉えられない限界にぶつかってきたといえる。

2. 研究の目的

生命のパターン形成解明は、我々の体が作られる基本原理を明らかにする発生生物学の最も重要な課題の一つである。実験技術の飛躍的発展により、その仕組みの根本には、細胞自らが積極的に関与しながら蛋白質を生成・制御する事が分かってきた。しかし、多くの数理モデルは細胞の役割や細胞内ダイナミクスを全く考慮しておらず、モデル自体の妥当性が問われたり、細胞の積極的関わりを示す実験結果を裏付ける事が出来ないでいる。本研究は、これらを解決するために、細胞の構造を取り入れた上で、多階層における分子動態を同時に考察できる新しいモデリング手法の開発を目指す。それによって、パターン形成の仕組みを細胞自身の積極的役割から明らかし、総合的に理解していく。

3. 研究の方法

本研究は、(一) 複雑な細胞の形を容易に記述できる Phase-field 法を用いて、一つの空間上で細胞の幾何学的構造と細胞内外の分子の動態を多細胞において同時に記述できる新しいマルチモデリング手法を開発する。(二) 新しいモデリング手法に基づき、今まで解明する事ができなかった Turing パターン形成モデルにおけるロバストネスや細胞内分子動態が細胞外パターン形成に与える影響について再考察する。(三) 側方抑制に基づくパターン形成において空間スケールの制御の仕組みを解明する。これらの成果を通じて、細胞の幾何学的構造を取り入れる事の重要性を明らかにし、新たな細胞機能制御論に繋げる。

4. 研究成果

細胞の幾何学的構造を反映した上で細胞内・外の分子の動態を詳細に記述できる多細胞の新しいモデリング手法の実現と開発を目指した結果、Multi-phase-field 法と反応拡散系を組み合わせる新しい数理モデリング手法の構築に成功した（まずは細胞の動的な変形を入れてない条件の元で成功）。また、細胞のサイズや形が側方抑制のパターン形成に極めて重要な役割を果たしている可能性を突き止めた。本研究結果により、細胞の物理的・幾何学的性質の制御が、何らかの仕組みを通じて自発的なパターン形成を制御し、細胞の機能決定に関与をしている可能性を提示することができた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7件)

- [1] M. Kuwamura, S. Seirin-Lee, S-I. Ei, Dynamics of localized unimodal patterns in reaction-diffusion systems related to cell polarization by extracellular signaling. SIAM J. on Applied Mathematics (2018)78, No6, 3238-3257. 査読あり
DOI: 10.1137/18M1163749
- [2] S. Seirin-Lee, R. Kobayashi, Phase Field Method and Its Application to Biology, Seibutsu Butsuri, 58(4), 216-219(2018). DOI: 10.2142/biophys.58.216 査読あり
- [3] S. Seirin-Lee, The role of domain in pattern formation. Development, Growth and Differentiation (2017) 59, 396-404. DOI:10.1111/dgd.12377. 査読あり
- [4] F. Yi., E.A. Gaffney, S. Seirin-Lee, The Bifurcation Analysis of Turing Pattern Formation Induced by Delay and Diffusion in The Schnakenberg System, Discrete and Continuous Dynamical Systems-B, 22(2017)2, 647-668. 査読あり
- [5] S. Seirin Lee, S. Tashiro, A. Awazu, R. Kobayashi, A New Application of the Phase-field Method for Understanding the Reorganization Mechanisms of Nuclear Architecture. Journal of Mathematical Biology 74 (2017) 333-354. DOI: 10.1007/s00285-016-1031-3. 査読あり
- [6] S. Seirin Lee, Lateral Inhibition-Induced Pattern Formation Controlled by the Size and Geometry of the Cell. Journal of Theoretical Biology (2016)404, 51-65. 査読あり
- [7] S. Seirin Lee, Positioning of polarity formation by extracellular signal during asymmetric cell division. Journal of Theoretical Biology (2016) 400, 52-64. 査読あり

〔学会発表〕(計 36件)

- [1] [Invited] 李聖林, "生命科学の美と不思議、そして謎解き屋の反応拡散方程式" 数学のパワーが世界を変える研究会 2019, 東京 3月10日-11日.
- [2] [Invited] 李聖林, "反応拡散系ではないけどドキドキ・ワクワクする数理モデル" 非線形現象の数値シミュレーションと解析, 札幌, 2019年 3月5日-6日
- [3] "蕁麻疹の謎を解いた方程式", 応用数理合同研究会, 龍谷大学 2018年12月13日-15日
- [4] [Invited] 李聖林, "反応拡散系で解く生命科学の謎、そして反応拡散形成で導く生命科学の美" 数学と諸分野の協働に関する「講演会」, 東北大学 2018年11月12日.
- [5] [Invited] 李聖林, "Multifarious Eruptions of Urticaria Solved by A Simple Mathematical Equation" A3 international meeting, Korea, 17th-21st October 2018.
- [6] 李聖林, "動的変形ドメインによるパターン形成" 日本数学会年会, 岡山大学, 2018年9月23-27日.
- [7] [Invited] 李聖林, "視細胞クロマチンの核内配置可塑性の数理モデル" 日本遺伝学会年会, WS2 染色体・ゲノム・エピゲノム研究の新しい展開:ゲノム可塑性から表現型進化への橋渡し, 奈良先端科学技術大学院大学, 2018年9月19-21日
- [8] [Invited] 李聖林, "細胞極性形成における位置決定の仕組み(1)数理モデル", 生物数学の理論とその応用, 京都, 2018年9月10-14日
- [9] [Invited] 李聖林, "蕁麻疹の謎を解いた一行の方程式" 日本応用数理学会, 名古屋, 2018年9月3-5日
- [10] [Invited] 李聖林, "生命科学の新たな可能性を開く数理" 武蔵野大学数理工学シンポジウム 2018, 東京, 2018年8月27-28日
- [11] 李聖林 "Pattern formation induced by a domain deformation" ECMTB2018 conference, Lisbon 22nd-27th July 2018
- [12] [Invited] 李聖林, "Shape, length and location of PAR polarity in asymmetric cell division" 2018 Annual Meeting of JSMB & SMB, Mini-symposium「Cell polarity and pattern formation」 University of Sydney, Australia, July 8-12, 2018
- [13] [Invited] 李聖林, "生命科学の新たな道を開く数理理論" 日本皮膚科学会総会, 会頭特別企画「皮膚科学の時空」, 広島リーガロイヤルホテル, 2018年5月31日~6月3日.
- [14] [Invited] 李聖林, "Cell, shape, pattern formation, and the modeling tool for describing all of them.", The 3rd A3 international workshop on mathematical and life sciences, Hiroshima, Japan 17-20 May 2018.
- [15] [Invited] 李聖林, "Pattern formation induced by a domain deformation", The 3rd international conference on the dynamics of differential equations, Hiroshima, Japan 14-18 March 2018.
- [16] [Invited] 李聖林, "蕁麻疹のミステリを解いた反応拡散方程式", 非線形現象の数値シミュレーションと解析 2018, 札幌, 2018年3月9日-10日.

- [17] [Invited] 李聖林、"非対称細胞分裂における極性形成", 研究会「反応拡散系と実験の融合」, 金沢, 2018年2月21日-22日
- [18] [Invited] 李聖林、"Pattern formation induced by a domain deformation: A mystery of remodeling process in nuclear architecture" MIMS International Workshop on "Modeling and Numerical Analysis of Nonlinear Phenomena: Fluid Dynamics, Motion of Interfaces, and Cell Biology", Meiji University, Tokyo, 6th-8th Dec. 2017
- [19] [Invited] 李聖林、"Phase-field 法を用いた多細胞パターン形成の数値モデル" RIMS 研究会「数値解析学の最前線 ---理論・方法・応用---」, 京都, 2017年11月7日~9日
- [20] [Invited] 李聖林、"生命現象に現れる反応拡散方程式と無限のパターンダイナミクス", RIMS 研究集会「非線形現象と反応拡散方程式」, 京都大学, 2017年10月25日~27日.
- [21] [Invited] 李聖林、"A challenging interdisciplinary approach to elucidate a mystery of remodeling process in nuclear architecture", CSIAM, A3 International Workshop, Qingdao, China, 12th-15th Oct, 2017.
- [22] [Invited] 李聖林、"極少データからの数値モデルへの挑戦: 蕁麻疹のパターン形成", 企画シンポジウム, 日本数理生物学会年会 2017, 北海道大学、札幌、2017年10月6日~8日.
- [23] [Invited] 李聖林、"A challenging interdisciplinary approach to elucidate a mystery of remodeling process in nuclear architecture", Nonlinear Analysis, PDEs, and Applications, Jeju, Korea 22nd-24th Sep, 2017.
- [24] [Invited] 李聖林、"The story of reaction-diffusion system, Prof. Matano and Seirin", Qualitative Theory on Nonlinear Partial Differential Equations, Okayama University, 17-19th September 2017.
- [25] [Invited] 李聖林、"A new application of phase-field method in multicellular pattern formation", The workshop for Phase-field method and modeling, Beijing University, China, 24th-25th July 2017.
- [26] [69][Invited] 李聖林、"生命現象におけるドメインの役割", 京都駅前セミナー、2017年6月23日
- [27] [68][Invited] 李聖林、"動的変形ドメインによるパターン形成"京都大学応用数学セミナー、京都大学、2017年5月26日
- [28] [Invited] 李聖林、"A mystery of remodeling process in nuclear architecture", A3 Workshop on Interdisciplinary research connecting mathematics and biology, NIMS Daejeon Korean, 12-14 th May 2017.
- [29] 李聖林、"非対称細胞分裂におけるパターン形成と数理的問題", 日本数学会年会, 首都大学東京、2017年3月24日-27日.
- [30] [Invited] 李聖林、"Life Sciences and Reaction-Diffusion System", PDE seminar, KAIST, Korea, 10th March, 2017.
- [31] [Invited] 李聖林、"遺伝子発現の「時間遅れ」を入れると「Turing パターン」はどう変化するのか". 芝浦工大数理科学科談話会, 埼玉, 2017年1月25日.
- [32] 李聖林、"非対称細胞分裂におけるパターン形成と数理的問題" 応用数学合同研究集会、龍谷大学、2016年12月15日-17日.
- [33] [Invited] 李聖林、"A challenging interdisciplinary approach to elucidate a mystery of remodeling process in nuclear architecture". International Conference for the 70th Anniversary of KSM (2016 annual meeting), Seoul, Korea 21st -23rd Oct, 2016.
- [34] [Invited] 李聖林、"核内パターン形成における動的変形空間の役割". 研究部会 OS「数理医学」, 日本応用数理学会年会 2016, 小倉, 2016年9月12日~14日.
- [35] [Invited] 李聖林、"A challenging interdisciplinary approach to elucidate a mystery of remodeling process in nuclear architecture". JSMB annual meeting, Kyushu, 7th -9th Sep, 2016.
- [36] 李聖林、"Lateral inhibition-induced pattern formation controlled by the size and geometry of the cell". ECMTB2016, Nottingham, UK, 11th Jul-15th Jul, 2016.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 出願年:

国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。