

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2018～2022

課題番号：17KK0094

研究課題名（和文）細胞の空間制御による時間制御の仕組み解明及びパターン形成の新たな理論創出

研究課題名（英文）Elucidation of temporal mechanism based on spatial regulation of cell and creation of new theory of pattern formation

研究代表者

李 聖林 (Seirin-Lee, Sungrim)

京都大学・高等研究院・教授

研究者番号：50620069

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 10,400,000円

渡航期間： 7ヶ月

研究成果の概要（和文）：PAR極性プロセスは時間軸に大きく3つに分類される。Symmetry Breaking Phaseについては今まで多く研究されてきたが、極性パターンが広がり維持されるEstablishment phaseと Maintenance Phaseにおける分子レベルでの詳細な仕組み、特に、Maintenance Phaseにおいてはその仕組みについて明確な答えがなく、長い間謎に残されていた。そこでイギリスのOxford大学のE. Gaffney氏とアメリカのOhio State大学のA. Dawes氏と協働し、この課題を解決した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では細胞の初期発生に極めて重要な非対称細胞分裂において、今まで謎で残されていた時間フェーズにおけるタンパク質の役割と極性形成の関係を初めて明らかにできた。さらに、細胞本来が持つ構造的性質と細胞組織の構造的性質を一般化した2層構造空間におけるパターン形成の数学的構造を明らかにする研究に発展できた。

これらの研究はタンパク質の相互作用のみに注目してきたパターン形成における従来の視点を、細胞の幾何学的性質や時空間構造に重点をおく新たなパターン形成研究への新発想を導く研究成果であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Asymmetric cell division is one of the crucial mechanisms that create cellular diversity during early development. One of the processes underlying asymmetric cell division is cell polarity. The process of cell polarity can be divided into two major phases, the Establishment Phase, in which polarity patterns are emerged and formed, and the Maintenance Phase, in which polarity patterns are maintained. In this study, the mechanisms of these two phases were clarified in collaboration with researchers at the University of Oxford. Furthermore, we extended this research for investigating the influence of the spatial structure of cells and cellular tissue on pattern formation was mathematically discussed, and mathematical analysis revealed that the interaction of the two phases has an important influence on pattern formation.

研究分野：数理生物学

キーワード：パターン形成 細胞の機能と時空間制御

1. 研究開始当初の背景

一つの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の一つである。これらのパターン形成を理解するための理論的考察は主に二つの仕組みに基づいてきた。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、反応拡散モデルの Turing パターン形成の原理が最もよく知られている。もう一つは、細胞同士が直接的な接触(細胞膜での **receptor-ligand binding**) を通じて相手の細胞を自分と異なる細胞として分化させる側方抑制の仕組みで、細胞が周りの細胞から受けるシグナルをそれぞれの細胞の持つ分子量の平均で記述するモデリング手法が一般的用いられている。これらのモデルは、様々なパターン形成の解明に多く用いられてきたが細胞内ダイナミクスや細胞の幾何学的性質(空間次元の異なる細胞膜と細胞質の空間及び細胞の形やサイズ)を省略した簡略化モデルである。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はその制御に直接に関わっている事が明らかになってきた。これにより、細胞自身のもつ物理的・幾何学的性質を考えずに蛋白質の動態のみを捉えた従来の数理モデルでは解明が難しい様々な課題が残されるようになった。

このような問題解決に向けて、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、Phase field 法と反応拡散系を組み合わせる数理モデリング手法を応用し、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突き止めた。本研究課題では、細胞の物理的・幾何学的性質の制御が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、細胞の多様性を生み出す初期発生の非対称細胞分裂を例として、その背景にある根本的な仕組みを探る。また、分子の動態によって決まる細胞の時間的制御と空間的制御がどのように関わり、細胞の機能をロバストに決定するのかについて明らかにする。

2. 研究の目的

細胞が自らの空間的制御を通じて時間的制御を行う可能性とその制御の仕組みを考察し、細胞の機能を決定する時空間パターンの仕組みを明らかにする。

3. 研究の方法

- (1) 非対称細胞分裂のパターン形成における「分子間の動態ネットワーク制御」→「細胞極性の時空間的制御」の考察：細胞内の分子ネットワーク制御が細胞極性の時間フェーズにおいてどのようにパターン形成に関与し、その役割を変えるのかを、数理モデルを構築し、考察する。
- (2) (1)の数理モデルから細胞の構造的空間を入れたモデルに拡張し「細胞の空間的制御」→「分子の動態制御」→「細胞極性の時空間的制御」を全体的に考察する。また、細胞の幾何学的性質がパターン形成の時空間制御に与える影響を明らかにする。
- (3) (1)と(2)で得られた理論的結果を日本に戻った後にさらに発展させ、国際共同研究の幅をさらに広げていく。

4. 研究成果

非対称細胞分裂は生命の初期発生の過程で細胞の多様性を作り出す極めて重要な仕組みの一つである。そして非対称細胞分裂の根本となるプロセスの一つが細胞極性である。線虫の初期胚の母細胞は自分の持つ様々な物質を左右非対称に分布させ、二つの娘細胞にそれぞれ異なる物質を分配することで異なった機能を持つ二つの娘細胞を作り出す。その際、細胞膜で形成される PAR 極性は非対称分裂のプロセス全体を制御する極めて重要な役割を果たす。

PAR 極性プロセスは極性パターンが引き起こされる Symmetry Breaking Phase、パターンが形成されて広が Establishment Phase と極性パターンが維持される Maintenance Phase として、時間軸に大きく 3 つに分類される。Symmetry Breaking Phase については今まで多く研究されてきたが、極性パターンが広がり維持される Establishment phase と Maintenance Phase における分子レベルでの詳細な仕組み、特に、Maintenance Phase においてはその仕組みについて明確な答えがなく、長い間謎に残されていた。そこでイギリスの Oxford 大学の E. Gaffney 氏とアメリカの Ohio State 大学の A. Dawes 氏と協働し、PAR 極性の維持に、今まで補助的な役割を果たしていると思われてきた DCD-42 が極めて重要に関わっていることを突き止めた。さらに、DCD-42 が Establishment phase と Maintenance Phase での分子間ネットワークの関係性の強度を自発的に変えてそれぞれのフェースをロバストに形成することを発見した。本研究成果は、「CDC-42 interactions with Par proteins are critical for proper patterning in polarization. *Cells* (2020), 9(9), 2036」として国際専門誌に出版された。

そのほか、細胞質で極性を形成する細胞質にある Mex-5/6 タンパク質の極性形成の仕組み及び MEX-5/6 が細胞膜の PAR 極性形成に与える影響についても細胞の幾何学的構造を反映した数理モデルを構築し、研究を行った。本研究は、細胞質タンパク質が細胞膜タンパク質の極性の制御に大きな影響を及ぼす可能性を突き止めただけでなく、細胞の形と細胞質タンパク質の流れが協働し、細胞質の極性と細胞膜 PAR 極性に重大な影響を及ぼすことを発見した。本研究成果は、国際専門誌 *Bulletin of Mathematical Biology* に「The role of cytoplasmic MEX-5/6 polarity in asymmetric cell division. *Bulletin of Mathematical Biology*. (2021) 83:29」として出版された。

これらの成果をもとに、2D の細胞膜と 3D 細胞質という二つの空間構造(細胞組織の空間構造)がパターン形成に与える影響について数学的一般化を行い、二つの階層の相互作用がパターン形成する仕組みにおいて数学で厳密に解析することに成功した。また、細胞の極性形成における細胞の形の影響をより深くに理解するため、引き続き国際共同研究を通じて研究を発展させている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Seirin-Lee Sungrim, Gaffney Eamonn A., Dawes Adriana T.	4. 巻 9
2. 論文標題 CDC-42 Interactions with Par Proteins Are Critical for Proper Patterning in Polarization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2036 ~ 2036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9092036	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Seirin-Lee Sungrim	4. 巻 83
2. 論文標題 The Role of Cytoplasmic MEX-5/6 Polarity in Asymmetric Cell Division	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bulletin of Mathematical Biology	6. 最初と最後の頁 1~27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11538-021-00860-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Seirin-Lee Sungrim, Osakada Fumitaka, Takeda Junichi, Tashiro Satoshi, Kobayashi Ryo, Yamamoto Takashi, Ochiai Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Role of dynamic nuclear deformation on genomic architecture reorganization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS Computational Biology	6. 最初と最後の頁 e1007 ~ e1007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pcbi.1007289	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Seirin-Lee Sungrim, Yanase Yuhki, Takahagi Shunsuke, Hide Michihiro	4. 巻 16
2. 論文標題 A single reaction-diffusion equation for the multifarious eruptions of urticaria	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Computational Biology	6. 最初と最後の頁 e1007 ~ e1007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pcbi.1007590	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Seirin-Lee S, Sukekawa T, Nakahara T, Ishii H, Ei SI	4. 巻 1
2. 論文標題 Transitions to slow or fast diffusions provide a general property for in-phase or anti-phase polarity in a cell.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Mathematical biology	6. 最初と最後の頁 1-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00285-020-01484-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Seirin Lee Sungrim	4. 巻 62
2. 論文標題 Asymmetric cell division from a cell to cells: Shape, length, and location of polarity domain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Development, Growth & Differentiation	6. 最初と最後の頁 188 ~ 195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/DGD.12652	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kuwamura Masataka, Seirin-Lee Sungrim, Ei Shin-ichiro	4. 巻 78
2. 論文標題 Dynamics of Localized Unimodal Patterns in Reaction-Diffusion Systems for Cell Polarization by Extracellular Signaling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 SIAM Journal on Applied Mathematics	6. 最初と最後の頁 3238 ~ 3257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1137/18M1163749	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 LEE S. Seirin, KOBAYASHI Ryo	4. 巻 58
2. 論文標題 Phase Field Method and Its Application to Biology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Seibutsu Butsuri	6. 最初と最後の頁 216 ~ 219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophys.58.216	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計11件(うち招待講演 11件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 S. Seirin-Lee
2. 発表標題 Cell polarity, shape, and flow
3. 学会等名 “Cell polarity, shape, and flow”, RIMS workshop for Mathematical methods for the studies of flow, shape, and dynamics, (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 S. Seirin-Lee
2. 発表標題 Dynamics of cells and polarity in early development
3. 学会等名 ReaDiNet 2021: An Online Conference on Recent Topics in Reaction-Diffusion System, Biology, Medicine and Chemistry, (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 S. Seirin-Lee
2. 発表標題 皮疹の形から紐解く皮膚医学への挑戦と数理
3. 学会等名 医学研究における数理的方法(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 S. Seirin-Lee
2. 発表標題 Geometry (形); Inconspicuous regulator that determines the fate of cells
3. 学会等名 iTHEMS Colloquium(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 S. Seirin-Lee
2. 発表標題 Phase separation model for chromatin reorganization of eukaryotic cell nuclei
3. 学会等名 JSPS core-to-core program conference for Establishing International Research Network of Mathematical Oncology, Fusion of Mathematics and Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 S. Seirin-Lee
2. 発表標題 現象-数理-数学を繋ぐ反応拡散方程式
3. 学会等名 応用数学分科会・特別講演, 日本数学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 S.Seirin-Lee
2. 発表標題 Pattern Formation from Cell to Dermatology,
3. 学会等名 A3 workshop for Mathematical Life Sciences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S.Seirin-Lee
2. 発表標題 A general property for in-phase and anti-phase cell polarities in asymmetric cell division
3. 学会等名 Minisymposium Mathematical modeling, simulations and theories related to biological phenomena (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S.Seirin-Lee
2. 発表標題 反応拡散方程式、生命のパターン形成におけるその無限の才能
3. 学会等名 応用数学分科会・特別講演，日本数学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 李聖林
2. 発表標題 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
3. 学会等名 数学と諸分野の協働に関する「講演会」（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 李聖林
2. 発表標題 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
3. 学会等名 非線形現象の数値シミュレーションと解析（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	ガフニー エイモン (Gaffney Eamonn)	オクスフォード大学・Mathematical Institute・Professor	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計3件

国際研究集会 Mini-symposium, Diverse quantitative approaches integrating data and modelling in development and medicine, , SMB annual meeting 2021	開催年 2021年～2021年
国際研究集会 A3 International Workshop on mathematical and life sciences	開催年 2019年～2019年
国際研究集会 Vienna-Kyoto Biomath workshop, ESI, University of Vienna, Dec 1-2, 2022	開催年 2022年～2022年

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
イギリス	University of Oxford			
米国	Ohio State University			