

令和 3 年 5 月 22 日現在

機関番号：82675

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K13514

研究課題名（和文）場の3D大変形と反応拡散が織りなす新奇の自己組織化現象：マクロ飲作用を題材として

研究課題名（英文）A theoretical study of self-organization phenomena of 3D membrane deformation: toward understanding of macropinocytosis

研究代表者

斉藤 稔 (Saito, Nen)

大学共同利用機関法人自然科学研究機構（新分野創成センター、アストロバイオロジーセンター、生命創成探究・生命創成探究センター・特任准教授

研究者番号：20726236

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：一細胞が示す三次元的な細胞膜変形の理解を目的としてマクロ飲作用の数理モデル解析を行った。フェイスフィールド法を応用し、細胞膜の3D変形とシグナル因子の膜上の反応拡散を同時に扱うことのできる手法を開発した。これを用いて、実験的に観測されているマクロ飲作用の形態ダイナミクスのほとんどを再現することが可能となった。また凹凸のある基質上での三次元細胞運動を説明する数理モデルも構築し、基質の曲率により細胞運動がどのような影響を受けうるかの研究も行った。モデル解析を通し、膜変形と膜上の反応拡散現象が協働することではじめて起こる細胞膜陥入現象の新奇メカニズムを提案した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マクロ飲作用は、細胞が細胞外液を取り込む現象であり、癌細胞の成長、免疫監視、ウィルスの侵入など、あらゆる場面で重要な役割を果たしている。溶液の取り込みを可能にするマイクロメートルスケールの細胞膜の大変形がどのようにして可能であるかは未知であったが、本研究課題による数理的な解析の結果、細胞膜上のシグナル因子の空間パターンと協働して膜変形が起こることが重要であることが明らかになった。この細胞膜変形の新しいメカニズムにより様々な細胞膜変形現象や細胞の遊走性をも説明できる可能性がある。また提案手法は、免疫監視やウィルス侵入などのシミュレーションへ応用可能であり、医療関連分野の研究へ発展する余地もある。

研究成果の概要（英文）：Macropinocytosis is an actin-dependent endocytosis, in which the cup-shaped plasma membrane extensions forms without external physical support as in phagocytosis or curvature inducing proteins as in clathrin-mediated endocytosis. To understand this three-dimensional membrane deformation, we developed a novel computational framework that describes the coupling between reaction-diffusion processes of active signaling patches and membrane deformation. Our model exhibits a variety of known morphology dynamics in macropinocytosis. Furthermore, our model can also explain cell movements on the convex curved substrate. Through the analysis of the model, we proposed a novel mechanism of membrane deformation, which occurs through interplay between the membrane deformation and the reaction-diffusion phenomenon on the membrane.

研究分野：生物物理学

キーワード：細胞膜変形 自己組織化 反応拡散現象

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

エキソ/エンドサイトーシスや細胞分裂など、細胞膜はしばしば形のトポロジーが変わるほどの劇的な変形を示す。膜の変形に関わる重要な分子に関する知見は積み重なってきたが、分子と膜との相互作用からどのように細胞膜の大変形が自己組織化してくるのか理解は十分ではなかった。細胞膜上の分子による細胞膜変形が誘起される状況を考えると、膜の変形自体が分子の反応・拡散に本質的な影響を与えるため、膜の変形と分子の反応拡散がフィードバックループを形成する。このフィードバックループからどのような変形が現れうるか、という問いは生物の形づくりの基本原理を解明するための非常に重要な問題である。

比較的研究が発展していたのはクラスリンや BAR ドメインを持つタンパク質などに代表される、膜の自発曲率を誘起するタンパク質の集積による細胞膜変形である[1]。しかし曲率誘起分子の集積が確認されていないにもかかわらずマイクロメートルスケールの細胞膜陥入が起こるマクロ飲作用(マクロピノサイトーシス)[2]に関しては、関連する分子が明らかになりつつはあるものの、その膜陥入に至るメカニズムは全く不明であった。

マクロ飲作用では細胞膜がカップ状に突出し、そのカップが閉じることにより細胞外溶液を細胞内に取り込む。カップ状構造形成の初期段階では、カップの内側にシグナル分子のパッチ状の局在が形成され、さらにカップの縁部分に Arp2/3、Scar/WAVE 複合体等がリクルートされることでアクチン重合を誘起し膜突出が進行する[2,3]。突出した細胞膜がなぜカップの内側に湾曲しカップが閉じることができるのか、全く原理は不明であった。

2. 研究の目的

本研究課題は、主に細胞性粘菌のマクロ飲作用の理解を目的として数理モデル解析を行う理論研究である。具体的には以下を目的として研究を行った。

目的1: フェイズフィールド法を用いて、場の変形と反応拡散現象を同時に扱うことのできる数理的枠組みを構築する

目的2: 自発的・継続的なマクロ飲作用動体の背後にある数理メカニズムの解明

3. 研究の方法

主にフェイズフィールド法を用いたシミュレーションを行うことで研究を進めた。GPGPU 計算などの計算技術を駆使して研究を遂行した。

4. 研究成果

目的1についての研究成果として、フェイズフィールド法を応用し、膜変形と膜上の反応拡散方程式を同時に解くことができる手法を開発した。この手法では、細胞内・外を規定する場の変数 ϕ に加え、さらに細胞内・外の境界である細胞膜を規定する新しい場の変数 ψ を導入することにより、細胞膜のみを「場」として記述し、その上のみで反応拡散方程式を解くことが可能になる。

目的2についての研究成果として、上の手法を用いて、マクロ飲作用を記述する数理モデルを構築した。まず、カップ状の膜突起構造に関わるシグナル因子のパッチ状局在パ

ターンを記述するシグナル因子の反応拡散方程式を構築した。またこのパッチパターンの縁部分でのみ膜に対して垂直にアクチン重合による膜突出が起こると仮定し、前述の膜変形のモデルに組み入れることで、細胞膜のカップ状突起の形成やカップが閉じ細胞外溶液を取り込む様子などを記述することに成功した(図 a)。またアクチン重合による膜突出力と膜張力の比、およびシグナル因子が作るパッチパターンのサイズをパラメータとした相図を作成し、取り込みが起こる領域を示した。さらに、実験的に観察されていた反復的なカップ形成[4](図 b)やカップの分裂[3](図 c)などもシミュレーションで再現することに成功した。

本研究では、反応拡散過程と膜の変形が相互依存することによりカップ状構造が出現し、さらに膜突出が内側に湾曲してカップが閉じるという新規のメカニズムを発見した。膜の自発曲率を誘起する物質を仮定せずともこのような自己組織化的な膜陥入が出現する。

さらに上記の数値モデルに基質との相互作用を取り入れることにより、凹凸のある基質上での三次元的細胞運動を記述するモデルを構築した。平面の基質上にある細胞を考えると基質がある面では細胞膜は突出できないが、凹凸のある基質の場合は細胞膜が基質に沿って湾曲し凸状の基質を噛むような振る舞いを見せうる。特にレールのような直線的な凸状構造を成す基質上では細胞はレールに沿って進むようになることがわかった(図 d)。シミュレーションと細胞性粘菌の実験結果とを比較した解析などを行い、数理モデルの妥当性を示した

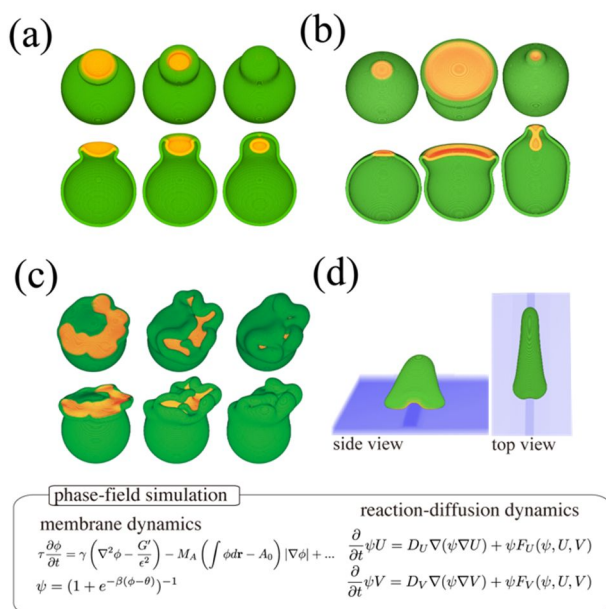


図: マクロ飲作用のシミュレーション結果 細胞膜を緑、膜上のシグナル因子局在をオレンジで表示している。(a)カップ状の膜突起形成が起こりカップが閉じる様子 (b)カップサイズが大きい場合のシミュレーション結果。カップ形成が繰り返す。(c)カップ分裂の様子。(d)凹凸のある気質での細胞運動

参考文献:

[1] H. Noguchi, Membrane tubule formation by banana-shaped proteins with or without transient network structure. *Sci. Rep.* **6**, 1–8 (2016).[2] H. Noguchi, Membrane tubule formation by banana-shaped proteins with or without transient network structure. *Sci. Rep.* **6**, 1–8 (2016).[3] D. M. Veltman, *et al.*, A plasma membrane template for macropinocytic cups. *Elife* **5**, 24 (2016).[4] H. Inaba, K. Yoda, H. Adachi, The F-actin-binding RapGEF Gf1B is required for efficient macropinocytosis in Dictyostelium. *J. Cell Sci.* **130**, 3158–3172 (2017).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Nen Saito
2. 発表標題 Phase-field modeling for 3D morphodynamics in macropinocytosis
3. 学会等名 2nd Joint Symposium between UBI & MBI (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井元 大輔, 斉藤 稔, 澤井 哲
2. 発表標題 Morphodynamic feature space of migrating cells
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 斉藤 稔, 澤井 哲
2. 発表標題 3D phase field simulation for macropinocytosis of amoeboid cells
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堤 真人, 古澤 力, 澤井 哲, 斉藤 稔
2. 発表標題 Quantitation of cell shape by machine learning
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nen Saito, Satoshi Sawai
2. 発表標題 Phase-field modeling for 3D dynamics in macropinocytosis
3. 学会等名 The 20th International Conference on Systems Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 斉藤 稔, 澤井 哲
2. 発表標題 フェイズフィールドモデルによるアメーバ細胞の一細胞変形動態シミュレーション
3. 学会等名 日本物理学会 第75回年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nen Saito
2. 発表標題 Phase field model for macropinocytosis of amoeboid cells
3. 学会等名 Joint Symposium between UBI & MBI, Singapore (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nen Saito
2. 発表標題 Phase-field modeling for 3D morphodynamics of macropinocytosis
3. 学会等名 Macropinocytosis in physiology, disease and therapy, England (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nen Saito
2. 発表標題 Self organization via membrane de- formation and reaction diffusion: 3D modeling for macropinocytosis of ameboid cell
3. 学会等名 LMU-UT Joint Workshop ,Tokyo (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 斉藤 稔
2. 発表標題 アメーバ細胞が示すマクロピノサイトーシス動態の3D数理モデリング
3. 学会等名 第15回 生物数学の理論とその応用 -次世代の数理科学への展開-, 京都 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 斉藤 稔
2. 発表標題 フェーズフィールド法によるマクロピノサイトーシス動態の 3D シミュレーション
3. 学会等名 第56回 日本生物物理学会年会 シンポジウム ” いきた形の新規生成に挑む、理論モルフォダイナミクス ”, 岡山 (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
---------------------------	-----------------------	----

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0件

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
---------	---------