

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K03629

研究課題名(和文) やわらかい組織の上で増殖する細胞系の連続体モデル構築と解析

研究課題名(英文) Mathematical modeling of a continuous system of cells growing on an elastic substrate

研究代表者

小林 康明 (Kobayashi, Yasuaki)

北海道大学・電子科学研究所・准教授

研究者番号：50455622

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：表皮細胞のような柔らかい基盤の上で増殖する細胞系が引き起こすパターン形成を解析するための数理モデルの構築を行った。基底膜上の細胞分裂を接着強度の場として間接的に取り入れ、接着強度の増加による膜変形を記述できる数理モデルの導出に成功した。モデルの解析により、接着強度が大きいところで上向きの突起が形成されることを明らかにした。またモデルを拡張し、塑性変形を記述する基底膜モデルや表皮顆粒層のTJ発現層の数理モデルの数値計算を行い、実験結果をサポートする結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で提案する数理モデルは増殖細胞系の一般的な性質に基づくものであり、3次元の形態形成や多種の化学濃度場とのカップリングなど多くの系に拡張可能なモデルとなっている。従って様々な応用の可能性がある。また生命現象におけるパターン形成の一般的な原理の解明に寄与すると期待できる。また皮膚科学の実験研究者に対して、数理モデルの予測に基づくフィードバックも与えており、生命科学や医学における学術的波及効果も期待できる。

研究成果の概要(英文)：We have constructed mathematical models to analyze the pattern formation caused by cell systems proliferating on soft substrates like epidermal cells. We successfully incorporated cell division on the basement membrane indirectly as an adhesion strength field, and derived a mathematical model that can describe membrane deformation due to increased adhesion strength. Through the analysis of the model, we clarified that an upward protrusion is formed where the adhesion strength is large. We also extended the model and carried out numerical simulations of the basement membrane model describing plastic deformation and of the TJ expression layer in the epidermal granular layer. In both cases, we obtained results supporting the experimental findings.

研究分野：非線形動力学

キーワード：パターン形成 形態形成 反応拡散系

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生物の形態形成は細胞増殖にともなって進行する。生物組織は部位や種類によって硬さや細胞増殖の速さが異なるために多様な形態が生じる。それを説明する最もシンプルな状況は生長中の細胞層と生長を終えている周辺組織の層の2層構造である。2層の一様で平らな構造が細胞増殖によって不安定化して空間構造が生まれる状況は、バックリング不安定性としてよく理解されている。しかし、空間的な一様状態が壊れた後に形態がどのように発展していくかは自明ではなく、問題に応じて様々な数理モデルが立てられ、研究されている。幹細胞分布と細胞増殖、真皮の変形の間のような相互作用は最終的な空間パターンをどのように決定するのか？より一般的に、増殖細胞系が周辺組織の束縛を受けている場合のパターン形成に関する一般原理は存在するか？こうした問に答えるために本研究を構想した。

2. 研究の目的

本研究課題の目的は、変形可能なやわらかい組織の上で増殖する細胞系における、理論的に扱いやすい連続体モデルを構築すること、そしてモデルの解析を通じて増殖細胞と周辺組織の相互作用による形態形成の原理を解明することである。真皮上の幹細胞ダイナミクスを含む、より一般的な増殖細胞系の形態形成の理論を構築することを目標とする。粒子ベースのモデルでは理論的な解析は難しい。増殖細胞の層と真皮をともに連続体として扱う連続体記述が理論解析には有用であり、実際、増殖細胞系にたいして連続体記述が試みられている。しかし、例えば細胞層と弾性体の2層系の変形を扱う腸の上皮系モデルは細胞を流体的に扱う単純なモデルで、一様状態の不安定性を説明するにとどまっている。一方、周辺組織の変形は含まず、増殖細胞層の変形や分裂、移動を表現する、熱力学に基づいた詳細なモデルは複雑で解析が困難なうえ、変形する周辺組織との2層系に拡張することが難しい。したがって、より扱いやすく、かつ適用範囲の広い理論の構築を目指す。

3. 研究の方法

やわらかい2次元膜とその上の2種類の細胞(幹細胞・増殖細胞)を考える。幹細胞は増殖細胞の供給源で、膜上にはじめから決まった数存在する。幹細胞から生まれる増殖細胞はそれ自身が分裂を繰り返して数を増やす。幹細胞は膜上を移動できるが、膜と強く結合して膜から離脱できない。一方、増殖細胞は弱く結合しているので、細胞数が増加すると押し出されて膜から離脱できる。膜から離脱した細胞は系から除かれる。膜は曲げと伸びにたいする弾性をもっているとする。

まずこの系について幹細胞のみを粒子として扱う連続体モデルの導出を試みる。膜の変形が大きい場合を考える。幹細胞は点粒子として考え、増殖細胞の層は連続体として扱い、膜上での密度の時間発展を記述する。ここで次の仮定が妥当であると考えられる：(i) 増殖細胞の密度は幹細胞の位置だけでなく膜形状に依存する。(ii) 膜形状は細胞密度に依存する。(iii) 幹細胞の位置は細胞密度と膜形状で決まる圧力場の勾配に依存する。以上の仮定に基づく時間発展の方程式の具体形を求めていく。導出したモデルを用いて、真皮=幹細胞系の実験において観察されるパターンが再現することを確認し、連続体モデルの妥当性を検討する。また数値シミュレーションによる解の分類と安定性解析を行う。

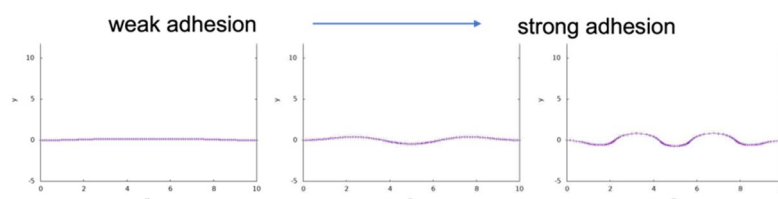
膜が大変形する場合や、平面以外の初期形態からの変形を取り扱いたい場合、変形する膜に沿った座標系でモデルを書き直す必要がある。このとき細胞密度なども同様に膜に沿った座標で表される。そのような場合を扱うため、1次元系についてのモデルの導出を試みる。1次元の弾性膜モデルに細胞分裂による変形の効果を間接的に取り入れたモデルを導出して解析を行う。

4. 研究成果

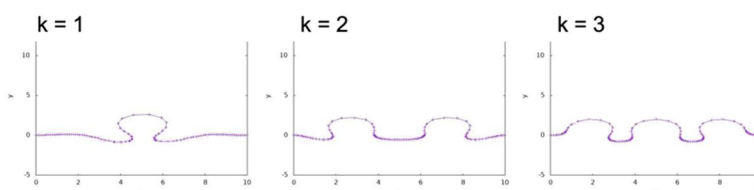
本研究課題では、基底層の増殖細胞がやわらかい基底膜の上で細胞分裂を繰り返す系での形態形成を記述する連続体の数理モデルの構築とその解析を行った。これまでの数理モデルを改良し、基底層と基底膜の接着の場が幹細胞の位置でデルタ関数的に大きくなるという数理モデルを考案し、基底膜の上下方向の変位と幹細胞の位置に関する時間発展方程式を導出した。このモデルの数値計算を行い、幹細胞の位置で上向きの突起が形成されることを示した。数理モデルの解析によって、幹細胞の集団を、弾性膜上で斥力相互作用する粒子系として記述することができた。

得られたモデルは反応拡散系と粒子系の相互作用系とみなすことができることから、自走液滴系の反応拡散モデルの解析にもつながった。液滴系に関する成果は Physica D に発表された。

続いて1次元基底膜の弾性体モデルとしてバネ=ビーズモデルを採用し、細胞分裂を間接的に導入した数理モデルを構築することに成功した。通常の伸びと曲げの弾性エネルギーに加え、膜上での細胞分裂にともなう伸長力を、接着強度に比例する形で導入した。

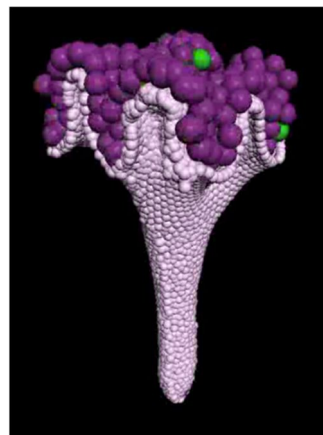


さらに基底膜と真皮の間の相互作用を、膜の構成要素と真皮との間の線形バネで与えた。膜状ような接着強度に対して、接着強度が増加すると一様定常解が不安定化して空間パターンが形成されることを数値計算によって示し(上図)、空間パターンの波長が接着強度で決まることを線形安定性解析によって示した。



これにより、細胞分裂による膜のバックリングを、細胞運動を直接導入せずに記述できることが明らかになった。次に、接着強度が sin 的な空間分布をもつ場合の数値シミュレーションを行い、波数に応じた突起が形成されることを明らかにした(上図)。

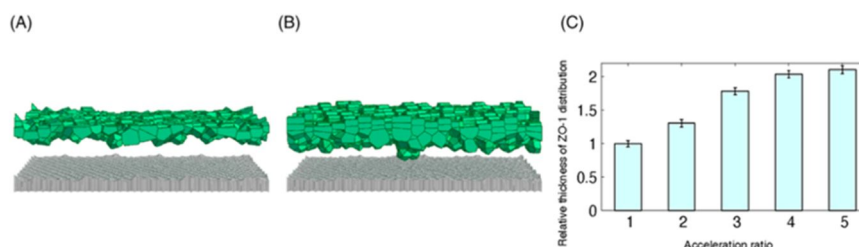
特に、接着強度の高いところに上向きの突起が形成されるという結果を得た。これは以前に我々が報告した、表皮幹細胞に関する実験結果ならびに基底膜と基底層の表皮細胞を粒子によって表現した数理モデルによる数値シミュレーション結果と一致する結果であり、基底層の連続体記述が成功していると考えられる。この成果は現在論文投稿準備中である。



続いて以前に報告した粒子ベースによる表皮モデルを拡張し、基底膜の塑性変形を記述する数理モデルを構築した。基底層で細胞分裂が繰り返されたとき、それに伴って膜が大変形するような数値計算を行うことが可能になり、真皮の陥入をシミュレーションできるようになった。とくに膜の一点に弱い外力を加えて下向きの弾性変形を与えたとき、細胞分裂によって変形がさらに広がり筒状の変形を引き起こすことを示した(右図)。さらに基底膜の硬さをコントロールする分化誘導物質の拡散効果を加えることで、毛乳頭のようなドーム形状をもつ真皮の陥入状態を再現できた。この成果は現在論文投稿準備中である。

また表皮細胞の数理モデルの応用として、顆粒層におけるタイトジャンクション発現層の安定性を調べるための数理モデルの拡張を行った。表皮細胞層に関する数理モデルに、細胞分化によるタイトジャンクション発現に対応する内部変数を導入し、表皮構造の形成に伴いタイトジャンクション発現層が形成される様子の数値シミュレーションに成功した(右図)。

表皮細胞のターンオーバーと細胞分裂の速度が層の安定性に与える影響を系統的に数値計算で調べ、速度が大きいと層の厚さが増加することがわかり、表皮細胞ダイナミクスがタイトジャンクション発現層形成に影響するという実験結果をサポートする結果が得られた。この成果は実験結果と合わせて Cell Proliferation 誌に発表された。



表皮細胞のターンオーバーと細胞分裂の速度が層の安定性に与える影響を系統的に数値計算で調べ、速度が大きいと層の厚さが増加することがわかり、表皮細胞ダイナミクスがタイトジャンクション発現層形成に影響するという実験結果をサポートする結果が得られた。この成果は実験結果と合わせて Cell Proliferation 誌に発表された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kim Minsoo, Okamoto Mamoru, Yasugahira Yusuke, Tanaka Shinpei, Nakata Satoshi, Kobayashi Yasuaki, Nagayama Masaharu	4. 巻 425
2. 論文標題 A reaction diffusion particle model for clustering of self-propelled oil droplets on a surfactant solution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physica D: Nonlinear Phenomena	6. 最初と最後の頁 132949 ~ 132949
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physd.2021.132949	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 Imafuku Keisuke, Iwata Hiroaki, Natsuga Ken, Okumura Makoto, Kobayashi Yasuaki, Kitahata Hiroyuki, Kubo Akiharu, Nagayama Masaharu, Ujiie Hideyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Zonula occludens 1 distribution and barrier functions are affected by epithelial proliferation and turnover rates	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Proliferation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cpr.13441	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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Yasuaki Kobayashi, Kota Ohno, Masaaki Uesaka, Takeshi Gotoda, Mitsuhiro Denda, Hideyuki Kosumi, Mika Watanabe, Ken Natsuga, Masaharu Nagayama
2. 発表標題 A computational model of the epidermis with the deformable dermis and its application to skin diseases
3. 学会等名 The 22nd RIES-Hokudai International Symposium
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林康明
2. 発表標題 真皮形状変形を考慮した表皮の数値モデルと皮膚疾患への応用
3. 学会等名 第7回北海道大学部局横断シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林康明, 大野航太, 長山雅晴
2. 発表標題 真皮の塑性変形と形態形成の数理モデル構築
3. 学会等名 第26回計算工学講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林康明, 安ヶ平祐介, 大野航太, 長山雅晴
2. 発表標題 真皮の塑性変形と形態形成の数理モデル構築
3. 学会等名 日本応用数理学会2020年度年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林康明, 安ヶ平祐介, 長山雅晴
2. 発表標題 真皮の塑性変形と形態形成の数理モデル構築
3. 学会等名 2020年度応用数学合同研究集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林康明, 安ヶ平祐介, 長山雅晴
2. 発表標題 真皮形状変形の数理モデリング
3. 学会等名 医学研究における数理的方法
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuaki Kobayashi, Yusuke Yasugahira, Masaharu Nagayama
2. 発表標題 Mathematical modeling of plastic deformation of the basement membrane
3. 学会等名 The 21st RIES-Hokudai International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yasuaki Kobayashi, Yusuke Yasugahira, Hiroyuki Kitahata, Mika Watanabe, Ken Natsuga, Masaharu Nagayama
2. 発表標題 Interplay between epidermal stem cells and dermal deformation
3. 学会等名 Japan-Singapore Skin Research Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林康明, 安ヶ平祐介, 北畑裕之, 渡邊美佳, 夏賀健, 長山雅晴
2. 発表標題 表皮幹細胞ダイナミクスと真皮形状変形の相互作用
3. 学会等名 皮膚科学と数理科学の接点
4. 発表年 2019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
---------	---------