

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K03764

研究課題名(和文)細胞集団遊走モデルの展開 動的秩序形成と多細胞現象の理解に向けた発展

研究課題名(英文) Establishment of theoretical models for collective cell migration

研究代表者

平岩 徹也 (Hiraiwa, Tetsuya)

東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・客員共同研究員

研究者番号：20612154

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：私は生きた動的な細胞達が互いに細胞間コミュニケーションを行うことで生み出すダイナミックな集団挙動(動的自己組織化)について興味をもち、それを引き起こすメカニズムを理論モデリングと計算機シミュレーションにより調べている。特に本課題では、2次元基盤上で遊走できる細胞達が、接触遊走抑制や接触遊走牽引、接触追尾と呼ばれる多くの細胞種に見られる様式のコミュニケーションを行う場合について主に研究を行い、遊走能とこれらが合わさると極めて多彩な動的自己組織化を示し得ることを明らかにした。また、動的自己組織化に伴い細胞集団が方向性のある外部刺激に対して自然と集団で効率良く応答できるようになることも見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

真核細胞が互いにコミュニケーションしながら集団で遊走する過程は、多細胞生物、特に動物の形態形成などの生き物の機能に重要な役割を果たす。本研究により、そのような細胞の集団遊走挙動を計算するための数理モデリングの枠組みが完成した。また、ある種の真核細胞が実際に示す多彩な集団遊走挙動が、本枠組みから提示される単一のモデルで再現できることが示された。さらに本枠組みを応用することで、細胞の集団に限らず、細胞内の骨格として働く生体高分子の集団の運動に見られるある種の特性も説明できることが明らかになった。本研究により細胞集団挙動も含む多彩な動的秩序形成を理論的に研究するための汎用的方法が確立されたと言える。

研究成果の概要(英文)：I am interested in the dynamic collective behavior generated by living cells when they are interacting with each other through intercellular communication, called dynamic self-organization, and am investigating the mechanisms that can give rise to such behavior using theoretical modeling and computer simulations. In this project, in particular, I investigated the case where the cells spontaneously migrating around on a two-dimensional substrate are performing the types of communications observed in many cell types ubiquitously, called contact inhibition of locomotion, contact attraction of locomotion, and contact follow. I discovered that the combination of cell motility and these types of communication can lead to a highly diverse patterns of dynamic self-organization. Additionally, I found that, through such dynamic self-organization, the cell population become able to efficiently respond to directional external stimuli as a collective entity on average.

研究分野：理論生物物理学

キーワード：細胞集団遊走 数理モデリング 数値シミュレーション データ解析 上皮細胞

1. 研究開始当初の背景

古くから生き物は物理学の興味の対象である。特に前世紀末から、細胞や組織の挙動や性質を力学的に定式化し、その機能発現や形態形成のメカニズムに迫ろうとする研究が、世界的に活発に行われている。他方で近年、非平衡物理学において動的な現象論(アクティブマターや界面ダイナミクスと呼ばれる分野)が急速な展開を見せている。今これらの融合が期待されている。

遊走や変形などの生きた細胞やその集団の動きは、まさにその交わる場所にある対象である。例えば、動物の一生は一個の細胞から始まり、細胞が変形・分裂・遊走・接合といった過程を繰り返し複雑な形を作り上げる。この過程は外からの助けに基本頼ることなく細胞達の自発的動きによって達成される。どんな分子が関与してこのような細胞の動きや組織の形態形成を成し遂げられているかについては、近年の分子生物学の著しい発展に伴い膨大な知見が集まった。しかし、このような細胞や組織の動きや形態が、それら分子によって力学的にいかに関与しているかについては未解明なことが無数に残されている。

我々は細胞骨格や細胞、組織の動的現象を記述できる理論的枠組みを発展させ、個別の生物現象の背後にある力学を解明することを目指し研究を進めている。その中でもここでは細胞集団の動的秩序形成、あるいは動的自己組織化現象に着目した。生き物中の多くの細胞組織は、静的な構造ではなく、その中で細胞達が動き回ったり入れ替わったりし得る動的な集合体である。細胞間コミュニケーションによって、細胞達は動的な秩序を保っている、つまり、動いたり入れ替わったりし続けながらも全体の極性や集合体の構造を構成し維持している(「動的自己組織化」)。このようなことがどのような機構で実現されているのか?そしてそのような動的秩序形成が多細胞生物の形態形成にいかに関与し得るか?そこにはまだ明らかになっていないことが無数にある。これらの理解を進めることは、細胞組織変形や遊走による組織形成に細胞間コミュニケーションがなす役割を調べる基礎理論へと繋がると期待される。

2. 研究の目的

細胞集団がいかなる機構で動的秩序を形成し得るか、またその動的秩序が多細胞生物の形態形成にいかに関与し得るか、理論的・数値的に明らかにすることを目指した。ここでは遊走真核細胞の集団をモデルに研究を遂行した。ある種の真核細胞は、接着や排除体積など力学的相互作用や、傍分泌因子または接触時の分子交換を介す化学的やりとりによって、遊走しつつも互いに影響を及ぼしあっている。細胞間作用の多様性は多様な形態形成の実現に重要である。例えば接着の細胞特異性は多様な形状の上皮組織を作ることを可能にしている。物理理論モデルに基づく解析とシミュレーションによって遊走細胞達のコミュニケーションがどんな集団挙動を導くかを調べた。

3. 研究の方法

主に、先行研究(Hiraiwa 2019 PRE)で構築した細胞集団遊走モデルを基にして、そこに多彩なコミュニケーション様式を仮定した際に、如何なる集団挙動が引き起こされるかを理論的、数値的に解析した。特に、接触時に引き起こされるタイプの細胞間コミュニケーションに集中して研究を進めた。具体的には、いくつかの遊走真核細胞に典型的なコミュニケーション様式である、接触追尾、接触遊走抑制あるいは接触遊走牽引を各細胞ペアが行っているとして、それらコミュニケーションの強さを色々変えた際にどのように全体の挙動が変わるか、網羅的に計算機シミュレーションを行った。

4. 研究成果

まずは接触追尾を行う場合の計算機シミュレーションを行った。ある種の細胞性粘菌の変異株が自発的に示す伝搬密度波パターン(理研 BDR 柴田研究室の実験結果)が接触追尾の効果により再現されることを見出した。柴田研究室に協力し実験と理論の比較を行った(Hayakawa, Hiraiwa et al. 2020 eLife)。

また、接触追尾に加えて接触遊走抑制や接触遊走牽引も行う場合の集団挙動についても研究した。これらが合わさると、上記のコミュニケーション強度が量的に変わるだけで極めて多彩な

動的自己組織化を示し得ることを明らかにした。つまり、接触時のみの細胞間コミュニケーションのみでも、それが細胞遊走能と組み合わせると、想像以上に多彩な動的自己組織化パターンが生み出され得ることを見出した (Hiraiwa 2020 PRL)。また、動的自己組織化に伴って細胞集団が方向性のある外部刺激に対して自然と集団で効率良く応答できるようになることも発見した。例えば、全体の 1% の細胞だけが方向性外部刺激に応答して自ら指向的走性を示す場合でも、細胞間コミュニケーションによる動的自己組織化を介することで、全体で応答できるようになることを見出している。この現象については引き続き研究を進めている。また、コンピューターを用いた高度なデータ解析を専門家である Duane Lou 氏 (シンガポール国立大 物理) のグループと共同研究を開始し、例えば我々のシミュレーション結果中での動的自己組織化パターンの機械的識別に成功したりなど、成果があがり始めている。引き続きこの共同研究を発展的に進めている。

また、多細胞生物の中での動的自己組織化に理解を進めるため、上記モデルと上皮細胞組織の構造を記述するための数理モデル (バーテックスモデルと呼ばれる数理モデル) を組み合わせ、上皮細胞集団の基盤上での遊走の数理モデルを構築して、その計算機シミュレーションを行った。結果、特に、動的自己組織化により狭い領域における上皮細胞の運動性が著しく向上することを見出した (Hiraiwa 2022 EPJE)。

さらに本研究からの予想以上の発展として、同じ数理の枠組みを活用して、角五彰氏 (当時北大化学) の研究室などによる微小管滑走アッセイの実験 (Afroze, ..., Hiraiwa, ... 2021 BBRC) と比較可能なシミュレーションが可能とも見出した (Hiraiwa et al. 2022 PCCP)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Afroze Farhana, Inoue Daisuke, Farhana Tamanna Ishrat, Hiraiwa Tetsuya, Akiyama Ryo, Kabir Arif Md. Rashedul, Sada Kazuki, Kakugo Akira	4. 巻 563
2. 論文標題 Monopolar flocking of microtubules in collective motion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 73~78
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2021.05.037	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 該当する
1. 著者名 Hiraiwa Tetsuya	4. 巻 45
2. 論文標題 Dynamic self-organization of migrating cells under constraints by spatial confinement and epithelial integrity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The European Physical Journal E	6. 最初と最後の頁 16
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1140/epje/s10189-022-00161-x	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 Sakamoto Ryota, Tanabe Masatoshi, Hiraiwa Tetsuya, Suzuki Kazuya, Ishiwata Shin'ichi, Maeda Yusuke T., Miyazaki Makito	4. 巻 11
2. 論文標題 Tug-of-war between actomyosin-driven antagonistic forces determines the positioning symmetry in cell-sized confinement	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3063
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-020-16677-9	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 Yamamoto Takaki, Hiraiwa Tetsuya, Shibata Tatsuo	4. 巻 2
2. 論文標題 Collective cell migration of epithelial cells driven by chiral torque generation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physical Review Research	6. 最初と最後の頁 43326
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1103/PhysRevResearch.2.043326	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 Hiraiwa Tetsuya	4. 巻 125
2. 論文標題 Dynamic Self-Organization of Idealized Migrating Cells by Contact Communication	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physical Review Letters	6. 最初と最後の頁 268104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevLett.125.268104	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 Masayuki Hayakawa, Tetsuya Hiraiwa, Yuko Wada, Hidekazu Kuwayama, Tatsuo Shibata	4. 巻 9
2. 論文標題 Polar pattern formation induced by contact following locomotion in a multicellular system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ELife	6. 最初と最後の頁 e53609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.53609	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 Hiraiwa Tetsuya, Akiyama Ryo, Inoue Daisuke, Kabir Arif Md. Rashedul, Kakugo Akira	4. 巻 24
2. 論文標題 Collision-induced torque mediates the transition of chiral dynamic patterns formed by active particles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physical Chemistry Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 28782 ~ 28787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2cp03879j	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

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Tetsuya Hiraiwa
2. 発表標題 Dynamical pattern formation of migrating cells through contact communication
3. 学会等名 Physics of living systems: From molecules to tissues (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tetsuya Hiraiwa
2. 発表標題 Dynamical Pattern Formation of Migrating Cells through Contact Communication
3. 学会等名 From Molecules to Organs: THE MECHANOBIOLOGY OF MORPHOGENESIS (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平岩徹也
2. 発表標題 細胞骨格の力学と多細胞系ダイナミクス (第15回若手奨励賞受賞記念講演)
3. 学会等名 日本物理学会 第76回年次大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tetsuya Hiraiwa
2. 発表標題 Dynamical ordering of migrating cells
3. 学会等名 11th LIQUID MATTER CONFERENCE 2020/2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tetsuya Hiraiwa
2. 発表標題 Computer simulations on collective behavior of migrating eukaryotic cells
3. 学会等名 XVth RENCONTRES DU VIETNAM 2nd Mechanobiology Meeting in Vietnam: When Physics meets Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平岩徹也
2. 発表標題 遊走細胞集団の挙動の数値シミュレーション
3. 学会等名 日本物理学会 2019年秋季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsuya Hiraiwa
2. 発表標題 Dynamical ordering of migrating eukaryotic cells
3. 学会等名 2nd Joint Symposium between MBI and Universal Biology Institute (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平岩徹也
2. 発表標題 遊走細胞集団の動的秩序形成：数値シミュレーション研究
3. 学会等名 日本物理学会 第75回年次大会 (オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tetsuya Hiraiwa
2. 発表標題 Dynamic self-organization of migrating cells through cell-cell contact communication
3. 学会等名 2021 NCTS PHYSICS IN COMPLEX SYSTEMS WORKSHOP (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tetsuya Hiraiwa
2. 発表標題 Computational investigations on dynamic self-organization of migrating cells and toward epithelial tissue dynamics
3. 学会等名 ソフトバイオ研究会2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tetsuya Hiraiwa
2. 発表標題 Dynamic self-organization of living systems and active matter Living systems as dynamic complex systems
3. 学会等名 Xiamen Forum 2021 on “Soft Matter” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平岩徹也
2. 発表標題 A basic idea for computer simulations to study collective behaviors of motile objects
3. 学会等名 多細胞CREST Rising Star Webinar (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tetsuya Hiraiwa
2. 発表標題 Dynamic self-organization of migrating cells
3. 学会等名 Engineering Mechanics of Cell & Tissue Morphogenesis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tetsuya Hiraiw
2. 発表標題 Numerical investigations on dynamic self-organization of migrating cells
3. 学会等名 9th World Congress of Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tetsuya Hiraiwa
2. 発表標題 Computer simulations on self-organization of a migrating cell group through cell-cell contact communication
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tetsuya Hiraiwa
2. 発表標題 Dynamic self-organization of active matter and living systems
3. 学会等名 NCTS 2023 Frontiers of Complex Systems Winter School (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tetsuya Hiraiwa
2. 発表標題 Dynamic self-organization of migrating cells through cell-cell contact communication
3. 学会等名 2023 Annual Meeting of the Physical Society of Taiwan (Satellite Event "Emerging Behaviors of Collective Cells")(招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Tetsuya Hiraiwa - Google Site https://sites.google.com/site/tetsuyahiraiwa/home Tetsuya Hiraiwa, MBI Fellow https://www.mbi.nus.edu.sg/fellow/tetsuya-hiraiwa/ Theoretical Physical Biology Group https://mbitheorygroup.wixsite.com/oursite
--

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