

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K14673

研究課題名(和文)細胞の自律運動と協同的集団運動のアクティブマター物理学

研究課題名(英文)Active matter physics of cell migration and collective motion

研究代表者

多羅間 充輔(Tarama, Mitsusuke)

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・基礎科学特別研究員

研究者番号：90756834

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：細胞の力生成を担う細胞骨格の微細構造と、細胞が集団移動するときに自己組織化する動的網目構造に対して、それぞれ物理モデルを適用し、構造形成原理の解明に成功した。細胞骨格の粗視化分子動力学モデルでは、ミクロな分子情報を入力にして、観測結果と定量的に一致する結果を得た。また、細胞力学モデルを用いた解析では、細胞の変形と接着とが網目構造形成に重要な役割を果たし、その運動性が構造を動的に変化することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞骨格が自己組織化するメソスケールの高次構造は、そのスケールゆえにミクロなモデルを愚直にスケールアップすることでは到達困難である。我々は、ある程度粗視化した分子動力学モデルを用いることで、ミクロな分子情報を直接的なパラメータとしたシミュレーションにより実験結果を定量的に再現する手法の開発に成功した。細胞集団の研究では本質を残して単純化したマクロなモデルにより、集団運動と構造形成とを両立させるメカニズムを解明した。これらの研究は今後、生命現象の背後に潜む様々な自己組織化構造の形成原理を解明することに繋がる成果である。

研究成果の概要(英文)：We have investigated the mechanism behind the pattern formation of cytoskeleton and cells. In particular, we have applied a coarse-grained molecular dynamics model to the nano-scale structures of actin and obtained quantitatively comparable structures to those found in the experiment. From the simulation results, we proposed a possible mechanism behind the transition among these structures during the development. In addition, we revealed the origin of the dynamic meshwork structure of cells found in early embryo by using an agent-based cell mechanical model. We found that the cell deformation and the cell-cell adhesion play central roles in the formation of the meshwork structure and the cell migration changes the structure dynamic.

研究分野：非平衡物理学

キーワード：アクティブマター 細胞運動 細胞骨格 自己組織化 協同現象

1. 研究開始当初の背景

自発的に運動するものを総称してアクティブマターと呼ぶ。その一つの例が、細胞運動である。生物細胞は、さまざまな内部自由度を持つ極めて複雑な複合系であるため、どのように自律的な運動を獲得し、周囲の環境に応じてどのように運動を変化し適応するのかが自明ではない。実際、基盤上の細胞は、その接着する基盤の力学的な状態を認識して、内部状態の変化することで運動を制御する。また、多数の細胞が自己組織化する細胞集団・生体組織においては、個々の細胞が周囲の他の細胞などの状態に応じて運動を制御することで、協同的な運動が実現する。これらの現象の背後に潜むメカニズムを理解するためには、物理学の視点からモデルを構築して理論研究を進展させる必要がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、細胞の自律運動と集団運動のメカニズムを、物理学の視点から理解することである。その実現のために、(1) 単一の細胞のメカノセンシングと、(2) 細胞集団が協同的に運動することで実現するパターン形成の二つの項目について研究を行なった。

3. 研究の方法

上述の目的達成のため、数値計算に有利な粒子法によるモデルを構築して、計算機を用いた数値解析を行った。

一部の研究課題については、実験研究者との共同研究に発展した。それらの研究課題については、実験観測の結果に可能な限り忠実に、しかし本質を抽出した粗視化を行い、実験結果との定量的な比較を行うことで、力学メカニズムを明確化した。

4. 研究成果

本研究課題で取り組んだ研究のうち、まとまった結果を得られた課題について以下に記す。

(1) 細胞のメカノセンシング

細胞の自律運動は、細胞自身が生成する力により実現する。その力生成のミクロな起源は細胞骨格である。しかし、細胞骨格分子が1-数百ナノメートルスケールなのに対して、細胞は1-数十マイクロメートルスケールの大きさを持つため、それらの間には大きなスケールの乖離がある。また、単にミクロな細胞骨格がマクロな細胞運動を駆動するだけでなく、細胞は外部からのマクロな力学刺激に対して細胞内部の細胞骨格の状態を変化することで能動的な応答を示す。このことは、ミクロな細胞骨格とマクロな細胞とが力学的に相互に結合していることを意味する。このような細胞のメカノセンシング過程を理解するためには、メソスケールの粗視化モデルを用いた理論研究を進展させる必要がある。本研究では特にアクチン細胞骨格系のダイナミクスに着目した。

具体的には、ソフトマター物理学などの分野で発展してきたバネビーズモデルを元に、アクチン細胞骨格を線形に連結した離散的な複数の粒子を用いて表した。また同様に、付随して働くミオシンモーターフィラメントやアクチンの架橋分子を両端がアクチン繊維と結合する3つの粒子から成るバネビーズモデルで表した。このときモーターは結合したフィラメント繊維上を能動的に運動する。また、細胞膜も、多数の粒子を用いて表し、近距離の斥力相互作用により細胞骨格を細胞内に閉じ込めるようにした。このような設定のモデルを用いて、以下の二つの研究を行なった。

(1)-① 細胞膜と相互作用するアクチン細胞骨格のマクロな相分離

アクチン細胞骨格は、細胞と同程度の持続長を持つ高分子である。一般にそのような細長い物体は境界付近では回転の自由度を制限されるため、エントロピーを損する。そのため、アクチン細胞骨格には細胞膜付近で枯渇力が作用し、膜近傍にはアクチンの存在しない枯渇相が現れると予想される。一方で、実際の細胞では細胞膜直下に細胞皮質と呼ばれる、アクチン細胞骨格とミオシンモーターなどのネットワーク構造が形成される。そこで、枯渇力が働くなか、ミオシンの

能動的な力生成によりアクチンが膜近傍に集積することができるのかを理論的に調べた。その結果、ミオシンが力生成をしない場合には膜付近にアクチンの枯渇相が現れたが、ミオシンによるアクチンの駆動力がある程度大きくなり枯渇力に打ち勝つときに、確かにアクチンが膜近傍に集積することを確認した。この枯渇相から集積相への転移現象やアクトミオシンが細胞膜に及ぼす力は、アクチンやミオシンの数を変化させたときに、これらでリスケールされたモーターの力に対して一つのマスターカーブを示し、定量的に普遍であることがわかった。また、これらの結果が膜の曲率に定性的には依存しないことを明らかにし、細胞骨格系のアクティブマターの一つの普遍的な現象であることを示した。

(1)-② アクチン細胞骨格のナノスケール構造形成

次に、細胞骨格が膜面上で形成するマイクロなパターンについて研究した。ショウジョウバエ胚発生の気管形成過程において、帯状のアクチン繊維束がサブマイクロメートル間隔で周期的に並ぶストライプ構造が形成し、気管の拡張を抑えることが知られていた。当初は膜面上に様に分布したアクチンがストライプ構造を形成すると考えられていたが、共同研究者の実験により、それ以前の段階で、アクチンのクラスター構造が現れることを発見した。このアクチンのナノスケール構造の形成メカニズムを明らかにするために、粗視化分子動力学モデルを用いた理論研究を行なった。その結果、実験で見つかったものと定量的に一致するクラスターとストライプ構造とを再現することに成功し、これらがマイクロ相分離によって現れることを明らかにした。また、クラスター構造からストライプ構造への転移には、アクチン骨格が気管拡張による力学的な空間の異方性に応答することが重要であることがわかった。さらに、ある条件ではラビリンス構造が現れた。このような構造は変異体の実験でも確認されており、その条件は変異体のものと整合的であった。これらの結果は、我々の細胞骨格の粗視化分子動力学モデルが、実際の実験結果を定量的に再現し、さらに実験による観測や計測だけでは解決することができないその背後に潜むメカニズムを解明することが可能である画期的な理論手法であることを示している。

(2) 細胞集団の協同運動

接着性の細胞の重要な機能として組織形成がある。細胞は集団で運動すると同時にさまざまな形の組織、器官を形成する。このような構造の自己組織化メカニズムを理解することは、発生生物学の重要な課題の一つである。

本研究では、共同研究者の実験で発見された、ニワトリ胚の中胚葉細胞が集団運動する際に形成する動的な網目構造の形成メカニズムを理論的に解明した。実験から、中胚葉細胞は形を変形させてアスペクト比が2程度あり、また中胚葉細胞同士は比較的弱く接着していることがわかった。これらを考慮して、棒状の細胞を考えて、それらが斥力核の周りで近距離の引力で引き合う相互作用により、集団で運動するエージェントベースモデルを用いた研究を行なった。数値解析の結果と実験結果の定量的な比較のために、トポロジーデータ解析の手法であるパーシステントホモロジー解析を用いて細胞の網目構造の間隙の大きさを計測した。その結果、細胞の変形の大きさと、近距離引力の大きさが網目構造の形成に重要であり、細胞の自発運動が構造を動的に変化することが明らかになった。実際に、細胞のアスペクト比が2程度より小さくなると急激に網目構造が消失し、細胞が一様に分布する状態が実現された。この結果は、細胞間接着を阻害した細胞が正常の細胞が形成する網目構造から弾き出されることと、変異細胞のアスペクト比が2よりも少し小さくなることと整合的であった。また、数時間の発生過程において、網目構造の間隙の大きさが徐々に小さくなり、中胚葉が細胞で埋まっていくことが実験でわかった。このような長時間の発生過程における網目構造の変化を、細胞密度を制御した数値計算により定量的に再現することに成功した。

これらの結果は、エージェントベースの物理モデルを用いることで、発生過程における個々の細胞の特性から細胞集団のダイナミクスを再現し、その力学メカニズムを明らかにできることを示している。また、パーシステントホモロジー解析を用いることで、不規則な網目構造を、間隙に着目して特徴付けることができることを示した。パーシステントホモロジー解析のダイナミクスへの適用については解析手法開発者の今後の課題であるが、本研究では工夫をすることでパーシステントホモロジー解析による構造の時間変化の特徴づけにも成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 M. Tarama, T. Shibata
2. 発表標題 Formation of actin cortex structure by myosin motor activity
3. 学会等名 日本生物物理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 多羅間充輔
2. 発表標題 アクティブマターの力生成と変形、自発運動
3. 学会等名 日本液晶学会 ソフトマターフォーラム講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 M. Tarama, T. Shibata
2. 発表標題 Cortex structure formation of actomyosin by motor activity
3. 学会等名 Active Matter Workshop 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mitsusuke Tarama, Kenji Mori, and Ryoichi Yamamoto
2. 発表標題 Mechanochemical modelling of crawling cells
3. 学会等名 10th International Conference Engineering of Chemical Complexity (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 多羅間充輔
2. 発表標題 Modeling dynamics around cells
3. 学会等名 第1回研究会 「非線形・非平衡系の物理と数理」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 多羅間充輔、毛利謙司、山本量一
2. 発表標題 細胞運動のメカノケミカルモデル
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 Mitsusuke Tarama, Kenji Mori, and Ryoichi Yamamoto
2. 発表標題 Mechanochemical modelling of crawling 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 多羅間充輔
2. 発表標題 細胞運動のメカノケミカルモデル
3. 学会等名 研究会「理論と実験」2019,
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 多羅間充輔、山本量一
2. 発表標題 接着性細胞のメカノケミカルモデル
3. 学会等名 第9回 ソフトマター研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 多羅間充輔、柴田達夫
2. 発表標題 アクトミオシン皮質形成の理論研究
3. 学会等名 第9回 ソフトマター研究会
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