

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：22701

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K22400

研究課題名（和文）細胞内における機械的力の生成、伝播、統合

研究課題名（英文）Intracellular stress propagation

研究代表者

谷本 博一（Tanimoto, Hirokazu）

横浜市立大学・理学部・准教授

研究者番号：60784907

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：研究代表者が研究期間内に開発した高出力の細胞内磁気ピンセット（Orii and Tanimoto, in revision）を牽引力顕微鏡と組み合わせることで、細胞内に印加した摂動外力が引き起こす細胞の表面応力の変化を検出することに成功した。これは細胞内において機械的力が伝播する様子を定量的に捉えるための初めての実験系である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞の中で働く機械的力の時空間動態を解明することは、メカノバイオロジー・生体力学分野の最重要課題の1つである。本研究課題は細胞内で生じた機械的力が細胞表面まで到達する様子を定量的に捉えることに世界で初めて成功した。

研究成果の概要（英文）：The principal investigator boldly used high-power intracellular magnetic tweezers (Orii and Tanimoto, under revision) developed during the research period with an attracting force microscope, and the perturbing external force applied inside the cells still detected changes in the surface stress of the cells. This is an experimental system on display worldwide that can quantitatively capture how mechanical forces generated within cells reach the cell surface.

研究分野：細胞生物物理学

キーワード：生物物理学

## 1. 研究開始当初の背景

生体力学は形態学の一分野として 100 年以上の歴史を持ち、分子・細胞・組織の各スケールにおける物理的力の直接測定に基づいて、各々の階層における生体運動の力学的記述を構築してきた。一方で、分子と細胞の間の階層、長さにして 10 万倍にわたる階層における直接力学測定技術はいまだ確立していない(図 2)。この準細胞スケールは、細胞骨格の高次構造形成、細胞内小器官の配置、染色体の分配をはじめとした細胞生物学における主要な研究対象である。準細胞スケールにおける力学測定技術を確立することで、分子からマクロスケールまでの生体運動を連続的に理解することが可能となると考える。

細胞の中で働く機械的力の時空間動態を解明することは、メカノバイオロジー・生体力学分野の最重要課題の 1 つである。応募者はこれまでに、磁気ピンセットを応用した独自の細胞内力学測定技術を開発して、細胞内部で微小管構造が生み出す機械的力の直接測定に成功した (Tanimoto et al., Nature Physics 2018)。本研究はこの細胞内磁気ピンセットを発展させて、微小管と並ぶ代表的な細胞骨格であるアクチン骨格の細胞内力学を開拓する。

大多数の動物細胞を含む接着性細胞の細胞 - 外部基質の界面では、アクチン - ミオシン複合体が生み出す接着牽引力 (Traction Force) が働いている。細胞 - 流体界面で働く力より 1000 倍以上も大きいこの接着牽引力は、単一細胞の運動・分裂から多細胞系の集団運動・組織形成までの多彩な生命動態の主要な駆動力である。

応募者は、牽引力を定量的に測定する手法である牽引力顕微鏡を用いて、単一細胞の牽引力の時空間動態を解析してきた (Tanimoto and Sano, Phys. Rev. Lett. 2012; Tanimoto and Sano, Biophys. J. 2014)。その一番の成果は、牽引力の空間パターンと細胞動態とを定量的に関連付けたことである。応募者は多重極展開に基づく新しい解析手法を考案して、牽引力の特徴的な空間パターンが細胞の分裂軸や運動方向を決めていることを明らかにした。

では、細胞はどのように自らの牽引力を制御しているのだろうか？細胞の微小スケールでは慣性力が効かないので、牽引力の総和は常に 0 である。そのため細胞内で局所的に生成した力は、細胞の内部を瞬時に伝播して離れた場所で作用し得る。実際、主要な力生成因子であるミオシンの局在と牽引力の空間パターンは一般に一致しない (Cai et al., BJ 2006)。したがって、牽引力の空間パターン制御機構を理解するためには、力生成過程だけでなく、アクチン骨格上での機械的力の伝わり方を明らかにしなければならない。

## 2. 研究の目的

本研究は、細胞内磁気ピンセットと牽引力顕微鏡を組み合わせることで、アクチン骨格上における機械的力の伝播様式を解析し、細胞の表面で働く接着牽引力の細胞内起源を解明する。細胞が自らの牽引力を制御する機構を明らかにすることで、細胞スケールから個体形成過程までの生体運動を支配する力学的原理を確立することを目指す。細胞が自らの接着牽引力を時空間的に制御する仕組みを解明する。そのためにアクチン骨格上における機械的力の入力 - 出力関係を定量的に測定する新しい生体力学技術を開発する。開発した力学測定技術と、可視化・障害剤実験・レーザー破壊とを組み合わせることで、牽引力場制御の力学的・生物学的メカニズムの解明を目指す。

## 3. 研究の方法

応募者がこれまでに構築した磁気ピンセット技術を用いて、接着細胞のアクチン骨格に位置、大きさと向きが制御されたプローブ外力を加える。同時に牽引力の変化を牽引力顕微鏡で測定することで、アクチン骨格の特定箇所に加えたプローブ外力がどのように細胞内を伝わって細胞表面まで達するのかを解析する。アクチン骨格の様々な箇所 (仮足、尾部、細胞核近傍など) で同様の測定を繰り返して、アクチン骨格上における「機械的力の伝播関数」を定量的に構築する。

## 4. 研究成果

研究代表者が研究期間内に開発した高出力の細胞内磁気ピンセット (Orii and Tanimoto, in revision) を牽引力顕微鏡と組み合わせることで、細胞内に印加した摂動外力が引き起こす細胞の表面応力の変化を検出することに成功した。これは細胞内で生じた機械的力が細胞表面まで到達する様子を定量的に捉えられる世界で初めての実験系である。さらに検出した表面応力から細胞の内部応力を計算する計算手法を開発した。

細胞内における高次構造の、試験管内再構成系とは異なる特徴的な性質として、他の

構造との相互作用が挙げられる。実際、代表的な細胞内高次構造であるアクチン骨格と微小管骨格の間に力学的な相互作用が存在することが古くから提唱されている。しかし、その証拠は間接的かつ定性的なものに留まっており、たとえば相互作用の強さや時空間分布は全く分かっていない。細胞骨格間の力学的相互作用を検証・評価するためには、骨格構造の力学動態を直接計測することが不可欠である。構築した実験系を用いて細胞内部における応力伝播を詳細に特徴付けた。特に摂動外力の大きさを系統的に変化させて、加えた力の伝播様式を特徴付けた。これらの成果は論文投稿に向けて現在データ解析を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------