

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

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：2020～2022

課題番号：20K03871

研究課題名(和文) 3次元空間内に埋め込まれた細胞集団運動の新しいメカニズム

研究課題名(英文) A novel mechanism of collective migration of cohesive cells embedded in 3D space

研究代表者

佐藤 勝彦 (Sato, Katsuhiko)

北海道大学・電子科学研究所・准教授

研究者番号：90513622

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：細胞の協調的な運動(細胞の集団運動)は多細胞生物の体形成(形態形成)、傷の治癒、病気の転移などで見られる現象であり、そのメカニズムを知ることは自然科学的にも医学的にも重要である。本研究では、細胞が他の組織などに囲まれた3次元空間内を、細胞同士が接着してクラスターを形成したまま動くメカニズムの一つを、力学の視点から解き明かした。細胞に細胞の極性からくる収縮力や接着力などの場所依存性を導入すると、細胞表面は細胞の前方から後方へ一方向に流れを作る。この流れによって細胞は単体のみならずクラスターを形成したまま一方向に移動できることが示された。細胞クラスター移動を説明する大きな発見となっている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞の集団運動は多細胞生物の体形成(形態形成)、傷の治癒、病気の転移などで見られる現象であり、そのメカニズムを知ることは自然科学的にも重要であるだけでなく、医学的にも重要な課題である。細胞は生体内で組織で囲まれた3次元空間内を複数の細胞が隣の細胞と接着してクラスターを形成したまま移動することができる。何故、どのように、細胞は隣の細胞と接着したまま移動できるかはこれまで大きな謎であった。本研究では細胞がクラスターを形成したまま移動できる仕組みを力学の視点から提供した。そのメカニズムは現実の世界で観測される多くの複雑な細胞運動の仕組みを解き明かす可能性を持っている。

研究成果の概要(英文)：In early development of multicellular organisms, wound healing, and cancer metastasis, cells collectively migrate in three-dimensional tissues, in which cells are confined by a dense extracellular matrix or tightly adhering cells. To clarify the mechanisms of these cell migrations is important not only for natural science but also for medical science. In this study, we approached this problem from a mechanical point of view. By using a cellular vertex model, where forces within the cells are appropriately described, we showed that when cells have polarity and change the strength of contraction force and adhesion force on the cell surface depending on the relative position of the cell surface with respect to the cell center, then the cell surface flows from front to rear. That flow induces cell movement even when cells are adhered to each other to form a cluster. This finding can significantly contribute to our understanding of collective cell migration observed in real experiments.

研究分野：生物物理、ソフト・アクティブマター物理学

キーワード：細胞の集団運動 細胞クラスター移動 方向依存的な界面張力 細胞表面の一方向流れ 力学モデル vertex model

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

細胞の協調的な運動(細胞の集団運動)は多細胞生物の体形成(形態形成)、傷の治癒、病気の転移などで見られる現象であり、そのメカニズムを知ることは自然科学的に重要であるだけでなく、医学的にも重要な課題となっている。細胞は生体内で組織で囲まれた3次元空間内を単体で移動できるだけでなく、複数の細胞が隣の細胞と接着してクラスターを形成したまま移動することができる(以下「クラスター移動」と呼ぶ)。クラスター移動の典型的な例の一つはシヨウジョウバエで観測される border cell migration である。単体の細胞の移動のメカニズムは、細胞の前方で仮足を伸ばし後方で体を収縮して回収するなどのイメージによって比較的容易に理解しうるが、クラスター移動では細胞が強く接着し合っているため、その移動のメカニズムをイメージすることは難しく、またその具体的なメカニズムを力学的な視点から提唱するものはなかった。これまでの研究では、上皮細胞が隣の細胞と接着して細胞のシートを作った状態で集団で一方向に移動できる仕組みは提唱されてきていたが(K. Sato, et al., PRL, (2015), K. Sato, et al. Nat Commun. (2015))、3次元空間内で細胞がクラスターを形成したまま動ける仕組みは提唱されていなかった。

### 2. 研究の目的

細胞が他の組織や細胞などで囲まれた3次元空間内で、単体でのみならず複数の細胞が接着してクラスターを形成した状態で一方向に移動する仕組みを力学的視点から解き明かす。

### 3. 研究の方法

(1) 3次元空間内の細胞を多面体で表す vertex model を用いる。その vertex model に細胞膜の裏打ちにある細胞骨格(cortex)からくる収縮力や接着力を表す表面張力を与える。その表面張力は細胞が持つ極性によって、細胞の前と後ろとで異なる値を持つように設定する。具体的には、細胞の前方では表面張力(収縮力)は弱く、後ろでは表面張力は強いとする。この設定だけで、多面体で表された細胞が一方向に移動しうるかを検証する。細胞単体のみならず複数の細胞がクラスターを形成しているときにもこの設定だけで一方向に移動しうるかを検証する。vertex model は細胞レベルの力学モデルであるために、細胞表面での力の釣り合いを満たしている。つまり、細胞にかかるトータルの力は任意の時間で0となっている(force free)。Force free の状況下でも、方向依存的な表面張力によって細胞が一方向に動くかを調べる。

(2) 細胞表面にかかる方向依存的な界面張力を連続体モデルで表し、解析解の視点から方向依存的な表面張力による細胞移動のメカニズムを解き明かす。表面張力の空間的变化の度合いと細胞速度との関係式を得る。

### 4. 研究成果

(1) 細胞表面の方向依存的な界面張力だけで細胞が3次元空間内を一方向運動できるかどうかを調べるために、まず一細胞の場合を検証した。x軸方向にケモアトラクタントの勾配があるとして、細胞はいつもx軸の正方向に極性を持つとした。つまり、細胞の中心から見てxの正方向が細胞の前方向でxの負の方向が細胞の後方とする。細胞の前方は界面張力が弱い(収縮力が弱いもしくは接着力が強い状況に相当)とし、後方は界面張力が強い(収縮力が強いもしくは接着力が弱いに相当)とした。今、細胞は多面体で表現されているが、その各面が動くときはその面の頂点に速度に比例する抵抗力がかかるとした。細胞の体積は保存されるような力が掛かると設定した。つまり今考えている細胞は(i)体積を保存しようとする力、(ii)細胞表面が外の物体に対して動くとき外から受ける摩擦力、(iii)細胞極性を反映した方向依存的な表面張力、の3つの力を受けている。この3つの力だけで単体の細胞が一方向運動しうるかを調べた。結果は動くとなった(図1)。動ける仕組みは以下のようなものである。設定から細胞の前方向の境界は界面張力が小さいため面積を増やす傾向があり、後方は界面張力が強いいため表面を小さくする傾向がある。この傾向から、細胞前方では他の細胞や組織との新たな接触による新しい表面が生まれる確率が高くなる。他方、細胞の後方では表面が消えてなくなる確率が高くなる。この傾向から細胞の前面で生まれた細胞境界はその面積を増やしつつ後方に移動していき、後方で消えてなくなるという細胞境界の一方向の流れが生じる。今、細胞境界は外の物質と摩擦力を持っているので、細胞境界が前から後ろに流れることの反動によって前に移動する駆動力を得る。このシミュレーションの結果によって、細胞は、細胞表面での表面張力の方向依存性を使う事によって、単体で3次元空間内を一方向に移動できることが示された。

(2)(1)で示された単体の細胞の移動の仕組みが、細胞のクラスター移動でも機能しうるかを調べるために、3次元空間内の細胞の個数を増やし(10程度)細胞間に接着力を表す界面張力(小さい界面張力)を導入した。導入された細胞間の弱い界面張力によって、細胞は強く接着して球状のクラスターを形成する。その状況に(1)と同様に、各細胞はx軸方向に極性を持

つとして、各細胞の前方には小さい界面張力を、後方には大きい界面張力を当てがった。結果は、驚くべきことに、細胞がクラスターを形成している場合でも単体の時と同じ仕組みによって一方向に移動できるようになった(図2)。つまり、各細胞が持つ極性によって各細胞の前面は小さな界面張力を持ち後方は大きな界面張力を持つとなるが、その設定だけで細胞クラスターの表面に一方向的な細胞境界の流れがクラスターの前方から後方に現れて、細胞クラスターは一方向に移動する。この移動の特徴的な点はクラスターを形成している細胞の配置換えが起こらなくても移動できるという点にある。これまで予想されてきていたクラスター移動のメカニズムは、クラスターを形成している細胞の配置換えが対流のように起こり、その動的な配置換えによって移動できるというものであった。今回の我々の示したことは、細胞のクラスター移動ではそのような対流的な細胞の配置換えは必要なく、各細胞が自分の持つ極性に従って前方では界面張力を小さくし、後方では大きくするという事を守るだけで実現するというものである。この細胞の配置換えがクラスター移動に必要でないという結果は、実験で観測されていること一致する(例えば border cell migration)。我々のデモンストレーションはクラスター細胞移動に関する大きな謎の一つを解決しうるものとなっている(S. Okuda and K. Sato, Biophys J., (2022))

(3) 方向依存的な界面張力によって、何故、細胞が移動し得るのか、またその界面張力の場所依存性の強さ(以下「極性の強さ」と呼ぶ)と細胞の移動速度にどのような関係があるかを知るために、細胞表面を球(連続体)で表して、球面に方向依存的な界面張力がかかっているとどのように球の表面は動くのかを解析的に調べた。結果は細胞の移動速度  $v$  は細胞の極性の強さ  $a$  に比例し、細胞の半径  $R$  と周りとの摩擦力の強さを表す抵抗係数  $\mu$  に反比例するようになった。 $v = a/R\mu$ 。この結果は細胞膜をメッシュで細分化した数理モデルの数値計算とよく一致する(Okuda, Sato, Hiraiwa (2022))。この関係式は細胞移動を考えるときの一つの指標となると考えられる。

(4) 現在の既存の vertex model では、細胞表面にかかる収縮力と接着力とは一つのパラメーターで表現されているが、実際の細胞ではこれらの2つの要素、収縮力と接着力とは別々にコントロールされるものである。したがって、細胞の動力学を扱う cellular vertex model をより正確にするためには、細胞の持つ収縮力と接着力を別々に取り扱う事ができる設定が望ましい。この要請を受けて、我々は細胞表面にかかる収縮力と接着力を別々に取り扱う事の出来る vertex model を開発した。この定式化は、あるパラメーターの極限で既存の vertex model と一致するものであり、従来のモデルを含んだものとなっている。このモデルを使って、ショウジョウバエの体の節を作る際に現れる細胞境界(compartment boundary)の直線化の現象の説明を試みた。compartment boundary の現象では2つの異なるタイプの細胞のドメインの境界(compartment boundary)が直線化するという事が起こるが、従来の説ではその境界で細胞の収縮力が強くなるために直線化が起こると考えられてきた。しかし近年の研究によって同種の細胞間の接着力が強くなることによって compartment boundary が直線化するという事が示唆されている(Iijima N, et al. Nat. Commun. (2020))。この現象に今回我々が開発した細胞の収縮力と接着力を別々に取り扱う事の出来る vertex model を適用し、同種の細胞間の接着力が強くなると compartment boundary はより直線化されることが示された(Sato and Umetsu, Front. Phys., (2021))。さらなる応用が期待される。

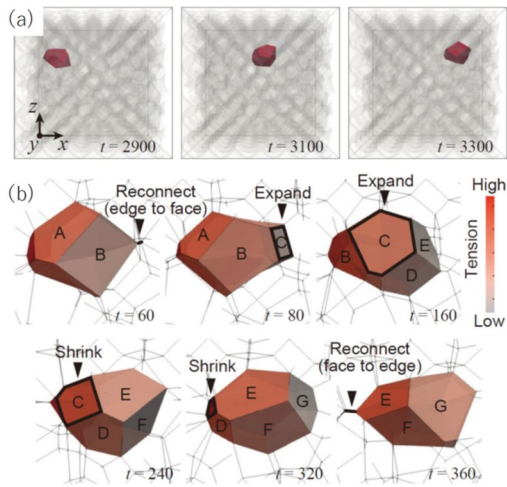


図 1 : 方向依存的な界面張力によって細胞単体が 3 次元空間内を一方向移動する様子 (a)。(b) 細胞の前面で生成された面 C は界面張力の方向的依存性の為、その面積を大きくしつつ後方に移動して消滅する。この細胞表面の流れの結果として細胞は前方に移動する。

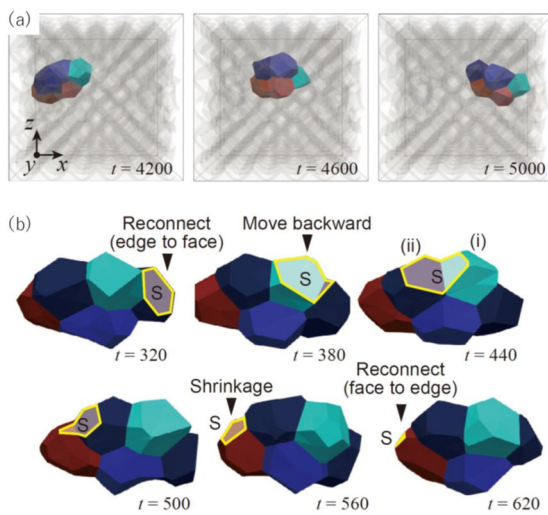


図 2 : 方向依存的な界面張力によって細胞クラスターが 3 次元空間内を一方向移動する様子 (a)。(b) クラスターの前面で生成された面 S は各細胞が持つ方向依存的な界面張力によって、クラスターの前から後ろへ移動し、クラスター全体を前方に押し進める。クラスター内の細胞の配置換えは起こらなくても前進できる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Sato Katsuhiko, Umetsu Daiki	4. 巻 9
2. 論文標題 A Novel Cell Vertex Model Formulation that Distinguishes the Strength of Contraction Forces and Adhesion at Cell Boundaries	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Physics	6. 最初と最後の頁 704878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphy.2021.704878	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 Iijima N, Sato K, Kuranaga E, Umetsu D.	4. 巻 11
2. 論文標題 Differential cell adhesion implemented by Drosophila Toll corrects local distortions of the anterior-posterior compartment boundary	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 6320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-20118-y	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 Okuda Satoru, Sato Katsuhiko	4. 巻 121
2. 論文標題 Polarized interfacial tension induces collective migration of cells, as a cluster, in a 3D tissue	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 1856 ~ 1867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpj.2022.04.018	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 Okuda Satoru, Sato Katsuhiko, Hiraiwa Tetsuya	4. 巻 45
2. 論文標題 Continuum modeling of non-conservative fluid membrane for simulating long-term cell dynamics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The European Physical Journal E	6. 最初と最後の頁 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1140/epje/s10189-022-00223-0	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 Echigoya Syun, Sato Katsuhiko, Kishida Osamu, Nakagaki Toshiyuki, Nishigami Yukinori	4. 巻 10
2. 論文標題 Switching of behavioral modes and their modulation by a geometrical cue in the ciliate Stentor coeruleus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 1021469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2022.1021469	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1件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Kosuke Iizuka, Ken-ichi Wakabayashi, Ishikawa Takuji, Ritsu Kamiya, Toshiyuki Nakagaki, Yukinori Nishigami, Katsuhiko Sato
2. 発表標題 Left-Right Asymmetric Aggregation Patterns of Chlamydomonas under Symmetric Conditions
3. 学会等名 The 22nd RIES-Hokudai International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021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
---------	---------