

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2021

課題番号：20K20958

研究課題名(和文) 器官形成において細胞が生じる力の動的ゆらぎ特性とその材料力学的な役割

研究課題名(英文) Dynamic fluctuation characteristics of cellular force generations and solid mechanical roles during organogenesis

研究代表者

奥田 覚 (Okuda, Satoru)

金沢大学・ナノ生命科学研究所・准教授

研究者番号：80707836

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：多細胞生物の器官形成は、多細胞の自己組織的な変形過程であり、マクロな組織レベルにおいて頑強に制御されている。一方で、この器官形成は、細胞の力発生に駆動される非平衡過程でもあり、ミクロな分子・細胞レベルの大きな“ゆらぎ”を含んでいる。特に、細胞骨格等の力発生におけるゆらぎは、組織レベルの機械物性の制御に関わり、正常な器官形成に必要である。そこで本研究では、多細胞の集団運動を例とし、細胞の力発生におけるゆらぎがその集団運動に及ぼす影響を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

材料力学的な理解を目指す本研究は、これまで未知であった器官形成の適応的な制御機構について、内部構造に基づく新しい理解を与えると期待される。特に、網膜オルガノイドを題材とした本研究は、コロボーマと呼ばれる発生異常など、正常な器官形成の制御機構のみならず、その頑強性の破綻により生じる疾患機構の理解にも寄与すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Organogenesis in multicellular organisms is a self-organized deformation process that is robustly controlled at the macroscopic tissue level. On the other hand, organogenesis is also a non-equilibrium process driven by cellular force generation and involves large "fluctuations" at the microscopic molecular and cellular levels. In particular, fluctuations in force generation in the cytoskeleton are involved in the control of mechanical properties at the tissue level and are necessary for proper organogenesis. In this study, we used the collective motion of multicellular organisms as an example to elucidate the effects of fluctuations in force generation of cells on their collective motion.

研究分野：生体力学

キーワード：生体力学 シミュレーション

### 1. 研究開始当初の背景

(1) アクティブなゆらぎの特性は熱ゆらぎと異なり、細胞骨格の関連タンパク質を介して細かく調節されている。そのため、この細胞骨格のゆらぎ特性が1細胞・細胞集団レベルの機械物性を変化させマクロな組織の動態を制御していると考えられる。さらに、細胞骨格のゆらぎ特性は器官形成の頑強性を実現するため時空間的に調節されていると予想される。

(2) これまでの研究で独自の数理モデルである三次元パーテックスモデルを開発し、眼杯オルガノイドを用いた実験と組み合わせ、器官形成の三次元動態を1細胞レベルから解析することを可能にした。これにより、これまで定量化の困難であった、立体組織の動態、および、その形態形成におけるアクティブなゆらぎの重要性を見出し、胚発生におけるゆらぎの役割に迫る本研究の発想に至った。

### 2. 研究の目的

近年、器官形成の力学過程において、アクトミオシン等による細胞骨格のアクティブな力発生が注目されている。特に、分子・細胞レベルの力発生には大きなゆらぎが存在し、細胞集団・組織レベルの機械物性を変化させるとの報告がある。一方で、分子・細胞レベルのゆらぎは稀に、器官レベルの個体差や発生異常を引き起こす。そこで本研究では、器官形成において細胞が生じるアクティブなゆらぎがもつ特性とその役割の解明を目指した。

### 3. 研究の方法

(1) アクティブなゆらぎ特性が担う役割を知るため、立体組織中における多細胞の集団運動現象に着目し、3次元パーテックスモデルを用いた計算機シミュレーションを行った。そのため、細胞間の界面エネルギーに着目した新規の数理モデルを開発した。まず、箱の中に細胞が詰められた単純なシステムを考えた[図1(a)]。次に、3次元組織に埋め込まれた各細胞の形状を、隣接する細胞が共有する頂点を持つ多面体で表現し、細胞間の界面エネルギー $\gamma_{(ij)}$ を考えた[図1(b)]。

(2) 開発した数理モデルを用いた計算機シミュレーションにより、界面張力によって細胞が3次元組織内を個別に移動できるかどうかを検証した。また、界面張力によって、細胞がクラスターとして集団運動できることを明らかにした。さらに、クラスター運動のメカニズムが、クラスター内の細胞-細胞界面の方向性のある流れによって説明されることを明らかにした。加えて、接着力やノイズの強さに応じて、いくつかの異なる移動モードが生じることを確かめた。

### 4. 研究成果

(1) 箱の中に複数の極性細胞がある状況を考え、細胞がクラスターとして動くかどうかを評価した(図2)。細胞間の接着力がすべての細胞の間で同じ強度を持っていたとき、極性細胞はバラバラになって前進した。一方、極性細胞と非極性細胞の間で細胞間の接着力が小さい場合、つまり、同じ種類の細胞が集まる傾向がある場合、極性細胞はクラスターを形成し、運動中も維持された[図2(a)]。

(2) クラスター運動は、クラスター全体の界面の流れによって引き起こされた。つまり、極性細胞と非極性細胞の間の界面が、クラスター表面に沿って、クラスターの前部に近い細胞から後部に近い細胞へとリレーされるのである[図2(b)]。

このプロセスをより明確に説明するために、極性細胞と非極性細胞の境界に位置する面Sに注目する[図2(b)]。面Sは始め、クラスターの細胞(i)に位置していた。シミュレーションで

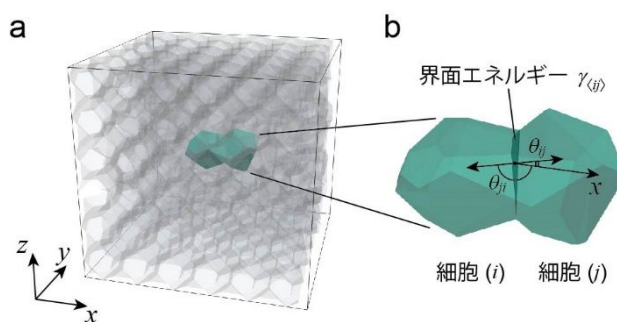


図1. 数理モデル a) 3次元空間の細胞で満たされた箱。個々の細胞の形状は多面体で表されている。 b) 細胞-細胞間の界面エネルギー $\gamma_{(ij)}$ は、i番目とj番目に隣接する細胞が共有するij番目の多角形の境界面に導入される。i番目の細胞とij番目の面との角度、 $\theta_{ij}$ は、x軸とij番目の面の法線ベクトルとの関係で定義され、その方向はi番目の細胞の外側に向かっている。

は、面 S は、細胞 (i) の後ろにある隣接した細胞 (ii) に広がり、細胞 (i) から細胞 (ii) へと徐々に移動し、最終的には細胞 (ii) に完全に移動した。

(3) 細胞から細胞への界面の移動は、隣り合う細胞間の界面張力の違いを考慮することで理解できる。図 2 (b) の  $t=440$  の時点で、面 S が (i) と (ii) の両方の細胞にまたがっている状況に注目してみよう。細胞 (i) の面 S は、細胞 (i) の後方に位置し、負の x 軸に向かっているため、界面張力が大きい。一方、細胞 (ii) の S 面は、細胞 (ii) の前面に位置し、正の x 軸方向に向いているため、界面張力は小さい。界面張力はエネルギー密度と等価であるため、面 S はエネルギー的には細胞 (i) よりも細胞 (ii) に位置することを好む。極性細胞間の境界でも同じような動きが起こるが、隣接する極性細胞間の動きが競合して、クラスター内の極性細胞の配置を維持している。細胞間の界面のリリースは、クラスターの前端から後端まで続き、この方向性のある流れが周期的に繰り返されることで、クラスターは前進する。これらの結果は、単一細胞とクラスターの移動に共通するメカニズムである。すなわち、単一細胞またはクラスターを物体と見なし、物体表面の方向性のある流れが前方から後方に向かって流れることで、物体が前方に移動すると理解できる。

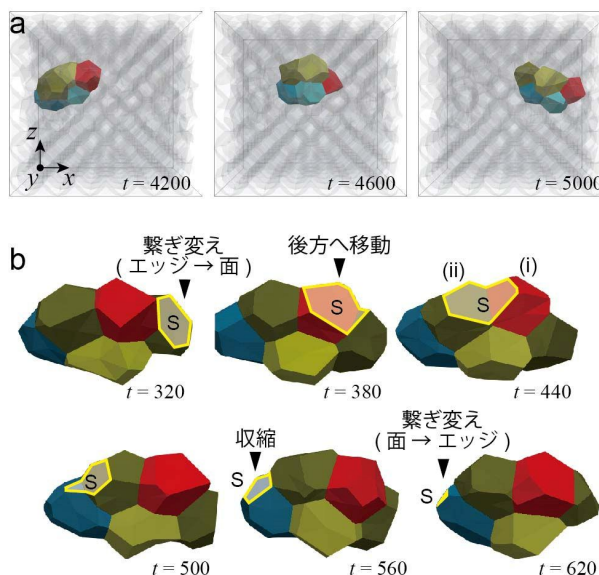


図 2 .3D 空間における細胞クラスターの運動 a) クラスター化した細胞の移動の時間経過を示す。個々の極性細胞は異なる色で示され、非極性細胞は半透明の灰色で示されている。 b) クラスター内の境界面を前方から後方へと中継する過程。極性細胞と非極性細胞の境界にある面 S が、クラスターの前端から後端へと中継された。  $t=440$  の時点で、面 S は (i) と (ii) の細胞にまたがっている。

< 引用文献 >

Satoru Okuda, Katsuhiko Sato, "Polarized interfacial tension induces collective migration of cells, as a cluster, in a 3D tissue," Biophysical Journal 121(10):1856-1867, 2022

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 Satoru Okuda, Koichi Fujimoto	4. 巻 118
2. 論文標題 A Mechanical Instability in Planar Epithelial Monolayers Leads to Cell Extrusion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 2549-2560
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bpj.2020.03.028	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 SatoruOkuda, KatsuhikoSato	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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 奥田 寛
2. 発表標題 力学シミュレーションに基づく幹細胞オルガノイド形成機構の理解
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satoru Okuda
2. 発表標題 Strain-triggered mechanical feedback in self-organizing epithelial morphogenesis
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 坪井有寿, 奥田覚, 藤本仰一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 7
3. 書名 医学のあゆみ	

〔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
---------	---------