

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：82401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25889070

研究課題名(和文) 器官形成における三次元多細胞力学場の解析

研究課題名(英文) Mechanical analysis of three-dimensional multicellular dynamics during organogenesis

研究代表者

奥田 覚 (Okuda, Satoru)

独立行政法人理化学研究所・多細胞システム形成研究センター・研究員

研究者番号：80707836

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、これまで開発してきたRNRモデルを発展させ、数値シミュレーションにより、器官形成における三次元多細胞力学場の解明を目指した。このRNRモデルは、組織全体の変位速度が微小であることを仮定しており、その適用範囲は小規模な組織の形成過程に限られていた。そこでまず、ダイナミックな器官形成に対して、RNRモデルを応用するため、新たに、組織局所の速度場の影響を考慮したRNRモデルを発展させた。さらに、この発展させたRNRモデルを用いて、粘性液体中の多細胞組織の成長過程の数値解析を行い、周囲組織の粘性が上皮組織の形態形成に及ぼす影響を解析した。

研究成果の概要(英文)：This study aims to reveal mechanical states of multicellular system in three-dimensional organogenesis using computational simulations of the reversible network reconnection (RNR) model. Because the displacement velocity of the whole tissue is assumed to be small in the RNR model, the applicability of the model is limited to small deformations. Therefore, to apply the RNR model to simulating dynamic organogenesis, we improved the RNR model by taking account of the effects of local velocity on deformations. Moreover, by simulating the process of epithelial growth within viscous liquid using the proposed model, we analyzed the effects of extracellular viscosity on epithelial morphogenesis.

研究分野：多細胞力学

キーワード：組織形態形成 多細胞ダイナミクス 粘性効果 RNRモデル 粗視化モデル 計算力学 バイオメカニクス  
発生生物

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 多細胞生物の器官発生に関する研究では、遺伝子発現の制御により、現象の鍵となる生化学的な因子が特定されてきた。一方で、この生化学的な因子と形態変化との因果関係については未知な点が多く、生化学場と形態変化を介する力学場が注目されている。特に、多細胞生物の器官形成は、細胞間の力学的な相互作用を伴うため、その機構の解明には多細胞レベルにおける力学場の解析が重要である。従って、力学的な摂動実験や数理的な解析手法を用いて、細胞間に働く力の推定が試みられている。さらに、数値シミュレーションを用いた研究手法が注目され、多細胞レベルの力学場を定量的に評価する試みが行われている。

(2) 申請者は、三次元的に複雑な器官形成における力学場の解明を目指して、リバーシブル・ネットワーク・リコネクション (RNR) モデルを開発している [1,2]。この RNR モデルは、細胞の形状を多面体により記述し、組織の変形を多面体の頂点の運動により表現する粗視化モデルである。この RNR モデルを用いた数値シミュレーションは、細胞間の力学的な相互作用に基づいて、細胞増殖等の細胞活動が形態形成に及ぼす力学的な影響の予測を可能にした [3]。しかし、これまでの RNR モデルは、組織全体の変位速度が微小であることを仮定しており、その適用範囲は小規模な組織の形成過程に限られていた。そこで本研究では、この RNR モデルにおいて、新たに、組織局所における速度場の影響を考慮し、ダイナミックな器官形成への応用を目指す。

## 2. 研究の目的

(1) ダイナミックな器官形成に対して、RNR モデルを応用するため、新たに、組織局所の速度場の影響を考慮した RNR モデルを開発する。

(2) 組織局所の変位速度を支配する摩擦を決定するため、細胞構成要素レベルの粘性効果を数理モデル化する。

## 3. 研究の方法

(1) 組織局所の速度場を考慮した RNR モデルの開発

まず、RNR モデルの支配方程式に対して、組織局所の速度場の効果を導入する。RNR モデルにおける頂点の支配方程式は、粘性支配の仮定に基づき、粘性項と外力項からなる力

の釣り合い式で記述される [4]。これまでの RNR モデルでは、この粘性項が個々の頂点間で独立した摩擦力であったため、局所の速度場を考慮できなかった。そこで本研究では、この粘性項を頂点間の相対摩擦力として修正し、局所の速度場の効果を導入する。

次に、構築した支配方程式の実装を行う。発展させた RNR モデルの問題は、連立一次方程式となる。そこで、本数理モデルの実装は、反復解法の一つである SOR 法 [5] を用いる。ここで、計算コストと数値安定性が問題となる可能性がある。もしこの数理モデルと SOR 法との相性が悪い場合には、直説解法 [5]、もしくは、擬似的な慣性力の導入 [6] を行う。

(2) 細胞構成要素レベルの粘性効果の数理モデル化

多細胞からなる組織・器官は、細胞骨格や細胞間結合タンパク質によって結合された連続的な構造物であり、(1) で導入した組織局所の速度場は、細胞構成要素レベルの粘性効果に支配される。

例えば、上皮組織の頂端面付近には、収縮性のアクチン細胞骨格が存在し、その骨格構造変化に依存して細胞の粘性も変化すると考えられる。そのため、細胞構成要素レベルの内部構造を考慮して、頂点間の相対摩擦係数をモデル化する。この際、頂点の数に依存したアーティファクトな影響を避けるため、細胞形状のみに依存した関数を用いる。

## 4. 研究成果

これまでの研究で開発した RNR モデルは、組織全体の変位速度が微小であることを仮定しており、その適用範囲は小規模な組織の形成過程に限られていた。そこでまず、ダイナミックな器官形成に対して、RNR モデルを応用するため、新たに、以下の研究を行った。

(1) 組織局所の速度場を考慮した RNR モデルの開発

RNR モデルの支配方程式に対して、組織局所の速度場の効果を導入する。RNR モデルにおける頂点の支配方程式は、粘性支配の仮定に基づき、粘性項と外力項からなる力の釣り合い式で記述される。これまでの RNR モデルでは、この粘性項が個々の頂点間で独立した摩擦力であったため、局所の速度場を考慮できなかった。そこで本研究では、この粘性項を頂点間の相対摩擦力として修正し、局所の速度場の効果を導入した。次に、構築した支配方程式の実装を行った (図 1)。

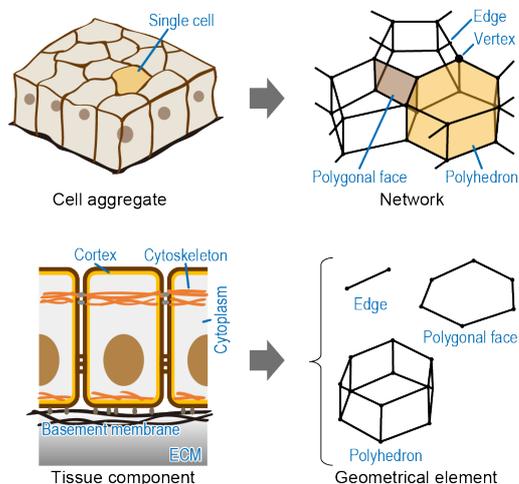


図1 数理モデル

(2) 細胞構成要素レベルの粘性効果の数理モデル化

多細胞からなる組織・器官は、細胞骨格や細胞間結合タンパク質によって結合された連続的な構造物であり、(1)で導入した組織局所の速度場は、細胞構成要素レベルの粘性効果に支配される。例えば、上皮組織の頂端面付近には、収縮性のアクチン細胞骨格が存在し、その骨格構造変化に依存して細胞の粘性も変化すると考えられる。そこで、細胞構成要素レベルの内部構造を考慮して、頂点間の相対摩擦係数をモデル化した。この際、頂点の数に依存したアーティファクトな影響を避けるため、細胞形状のみに依存した関数を用いた(図1)。

(3) 粘性体中における多細胞組織の数値シミュレーション

昨年度に開発した細胞構成要素レベルの粘性効果の数理モデルをRNRモデルに導入し、粘性液体中における多細胞組織の数値シミュレーションを行った(図2)。多細胞組織は球殻状の単層上皮組織を仮定し、その成長速度は一方向性の細胞分裂により引き起こされると仮定した。また、個々の細胞の力学的な物性は、簡単に、体積弾性と表面張力として数理モデル化した。さらに、細胞内部の粘性、および、細胞外の粘性は、それぞれ均一であると仮定した。

(4) 組織周囲の粘性が多細胞組織の形態に及ぼす力学的な影響

細胞外の粘性パラメータを探索することにより、組織周囲の粘性が多細胞組織の形態に及ぼす力学的な影響を解析した。その結果、細胞外の粘性が低い条件では、組織が細い管形態を保ちながら直線状に成長し、粘性が高い条件では、この管組織が座屈することが分かった。さらに、座屈のモードにはいくつかの種類があり、粘性が比較的低い条件では、

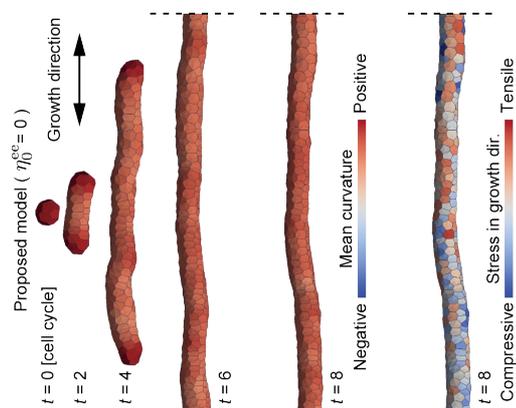


図2 数値シミュレーション

勘定組織の径を維持しながら全体座屈が生じた。また、粘性が比較的高い条件では、勘定組織の変形過程における組織内部の粘性が及ぼす影響について、数理モデルに基づく予測を行うことが可能になった。この数理モデルにより、実際の組織・器官の発生現象の機構について、さらなる力学解析が可能となった。

<引用文献>

- Okuda, et al, Biomech Model Mechaniol, 12(4): 627-644 (2013).
- Okuda, et al, Biomech Model Mechaniol, 12(5): 987-996 (2013).
- Okuda, et al, J Biomech, 46(10): 1705-1713 (2013)..
- Okuda, et al, Biomech Model Mechaniol (in print)
- Nicholls et al, J Comp Chem (1991)
- Groot et al, J Chem Phys (1997)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

Satoru Okuda, Yasuhiro Inoue, Tadashi Watanabe, Taiji Adachi, Coupling intercellular molecular signaling with multicellular deformation for simulating 3D tissue morphogenesis, Interface focus, 5, 2015, 20140095 (査読有)

DOI:10.1098/rsfs.2014.0095

Satoru Okuda, Yasuhiro Inoue, Mototsugu Eiraku, Taiji Adachi, Yoshiki Sasai, Vertex dynamics simulations of viscosity-dependent deformation during tissue morphogenesis, Biomechanics and modeling in Mechanobiology, 14, 2015, 413-425 (査読有)

DOI:10.1007/s10237-014-0613-5

奥田覚, 井上康博, 安達泰治, 「多細胞の形作りを理解するための力学シミュレーション」, 生物物理, 54, 2014, 31-34 (査読有)  
DOI:http://doi.org/10.2142/biophys.54.031

〔学会発表〕(計8件)

Satoru Okuda, Yoshiaki Sasai, "Vertex Model for Simulating Mechanics-Based Multicellular Dynamics in 3D", The 62nd NIBB Conference "Force in Development" P23, NIBB, Okazaki, Aichi, Japan 18, Nov. 2014

Satoru Okuda, Yoshiaki Sasai, "Vertex model for simulating multicellular dynamics during developmental morphogenesis", Joint Meeting of the 1st Africa International Biotechnology & Biomedical Conference and the 8th International Workshop on Approaches to Single-Cell Analysis WS3-1 Safari Park Hotel Nairobi Kenya 10, Sep. 2014

Satoru Okuda, Yasuhiro Inoue, Mototsugu Eiraku, Taiji Adachi, and Yoshiaki Sasai, Vertex dynamics simulation of multicellular morphodynamics with visco-elastic-plastic large deformation, 7th World Congress of Biomechanics, W284, Hynes Convention Center, Boston, US, 9, July, 2014

Satoru Okuda, Yasuhiro Inoue, Mototsugu Eiraku, Taiji Adachi, and Yoshiaki Sasai, "Vertex dynamics model for simulating multicellular tissue deformation during developmental morphogenesis", International Symposium of Mechanobiology 2014, S17-3, Okayama University, Okayama, Japan, 23, May, 2014

Satoru Okuda, Yasuhiro Inoue, Mototsugu Eiraku, Taiji Adachi, and Yoshiaki Sasai "Three-dimensional vertex model for biomechanical simulations of multicellular dynamics during tissue morphogenesis", The 1st Labex INFORM workshop: Quantitative Biology Signaling, Poster 20, p. 62, Institut des Etudes Scientifiques de Cargèse, Corsica France, 22, Oct., 2013

奥田覚, 井上康博, 永樂元次, 笹井芳樹, 安達泰治, 「三次元的な組織の形態形成における多細胞ダイナミクスの力学シミュレーション」, 日本植物学会第77回大会, 1aSI04, p. 93, 北海道大学, 北海道, 13, Sep., 2013

奥田覚, 井上康博, 永樂元次, 笹井芳樹, 安達泰治, 「細胞頂端面の収縮性が成長する上皮組織の曲率に及ぼす影響: リバースイブル・ネットワーク・リコネクション・シミュレーションによる検討」, 日本機械学会 2013 年度年次大会, S021011, 岡山大学, 岡山, 9, Sep, 2013

奥田覚, 井上康博, 永樂元次, 笹井芳樹, 安達泰治, 「三次元バーテックスモデルによる組織形態形成の多細胞ダイナミクスシミュレーション」, 熊本シンポジウム 2013 - 神経発生を多角的に討論する会 -, 熊本大学発生医学研究所, グリーンピア南阿蘇, 熊本, 25, Jun., 2013

〔図書〕(計2件)

奥田覚, 永樂元次, 「器官をつくる in vitro 眼杯形成モデルと力学シミュレーションによる変形メカニズムの検証」, 実験医学, 33(3): 405-410 (2015).

奥田覚, 井上康博, 安達泰治, 「多細胞のダイナミクスに基づいた3次元組織形成シミュレーション」, MOOK 別冊「細胞の3次元組織化に不可欠な最先端材料技術 再生医療, その支援分野(細胞研究, 創薬研究)への応用と発展のために」第4章4項2節, (編)田畑泰彦, (発)メディカルドゥ (2014).

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)  
該当なし

取得状況(計0件)  
該当なし

〔その他〕

アウトリーチ活動

奥田覚, 「実験・物理・コンピュータシミュレーションを組み合わせた組織形成の研究」平成26年度「高校生のための発生生物学実習講座」, 兵庫, 2014年12月26日.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

奥田 覚 (OKUDA Satoru)  
理化学研究所多細胞システム形成研究センター・研究員  
研究者番号: 80707836

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし