

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：21401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26540158

研究課題名(和文) 器官形態形成における粘弾性動力学モデルの構築および数値計算による解析

研究課題名(英文) Modelling viscoelastic dynamics of organ morphogenesis and its numerical analysis

研究代表者

石本 志高 (Ishimoto, Yukitaka)

秋田県立大学・システム科学技術学部・准教授

研究者番号：30391858

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：Drosophila 翅外形をひも状曲げ弾性体とした翅形成力学モデルを定式化した。また、翅内部を、張力一定の均一な粘弾性体とした動力学モデルを定式化した。更に他の昆虫に拡張し、翅画像からの固さ分布の算出、内部を細胞頂点モデルに置き換えた混合モデルを、杉村氏(京都大)と共に構築した。器官サイズの粘弾性に寄与する細胞モデルとして、Bubbly vertex モデルを構築した。これを基に、富樫氏(神戸大医)らと共にマウス嗅上皮組織のパターン形成の研究を行った。また、マウス歯牙(粘弾性体)の形成において変形を定量化する研究を辻氏(理研)らを行った。学術論文を4編投稿し、期間内に3編出版した。

研究成果の概要(英文)：We have formulated a mechanical model of Drosophila wing margin shape by modelling the margin as a string-like object with bending stiffness. Further, assuming the wing blade as a homogeneous visco-elastic material, we have extended the model by assigning constant tension to the wing blade. Extending the model to a wider variety of insect wing margin shapes, we have inferred the bending stiffness of such margins and constructed a simple hybrid model of wing margin and blade by using the cell vertex model (with Dr. Sugimura).

As a cell-based model to realise viscoelastic dynamics of a tissue/organ-sized object, we have constructed the bubbly vertex model. Based on its implication, we have studied mouse olfactory system and its patterning dynamics (with Dr. Togashi et al.). Also, we have quantified the deformation of mouse tooth germ organogenesis (with Dr. Tsuji et al.).

We have submitted four papers to academic journals, three of which had been published by the end of the period.

研究分野：生物物理・化学物理・ソフトマターの物理

キーワード：生命情報 細胞・組織・器官 構造・パターン形成 コンピュータシミュレーション 数理生物学 生物物理 発生・分化 粘弾性

## 1. 研究開始当初の背景

器官・組織の発生過程における形態形成は、多種多様な細胞の協調的な集団運動により、ロバスト性と多様性を伴った大変形を遂げていく過程であり、分子レベルから器官レベルまで連動するマルチスケールな現象である。力学的な側面を持つこの変形現象を理解するため、これまで多くの研究が成されてきた。上皮組織に限れば、細胞内分子活性から力学的相互作用を同定する研究や、個々の細胞の形状から応力分布を推定する研究、多細胞の様態を幾何学的に捉える数理モデル(細胞頂点モデル)の研究などである。しかし、これらは主に静的な性質であり、予言性と再現性のある多階層ロジックの解明には不十分であった。

## 2. 研究の目的

細胞レベルと器官レベルを繋ぐ予言性と再現性のある多階層ロジックの確立には、侵襲的な操作・観測を補う理論的研究と、生体内細胞集団に適した複雑かつ精緻な粘弾性モデルの構築が必要である。

本研究課題は、器官形態形成過程の粘弾性に着目した動力学数理モデルを構築し、数値計算による検証を目的とする。具体的には、キイロショウジョウバエ(以下、*Drosophila*) 蛹形成後の発生過程における翅上皮組織を考察する。細胞レベルと器官レベルを繋ぐ再現性・予言性のある新理論構築を目標とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 粘弾性動力学モデルの構築

*Drosophila* の翅は、蛹形成後 15 ~ 33 時間に基本的な形態・概形を形成する。またこの期間中に、体側にあるヒンジ部に力学的と見られる収縮と、翅の表裏境界部分(縁部)に応力の集中が見られ、翅の縁部がそれに抗する弾性的な抵抗力を持つと推定できるため、以下のような単純化したモデルを考えることができる。つまり、翅の外形は主に縁部の固さによって規定され、ヒンジ部が収縮することによって固い縁部を曲げ、細長く伸びた「翅」の形態を形成すると考えるモデルである。物理工学でよく知られた座屈という現象であるが、固さを表現する物理量が一定でない場合、得られる曲線は自明でない。これを、ひも状弾性物質の連続理論で現代的な定式化をし、内部の粘性等を考慮した種々の条件下で数理モデル化する。また、連携研究者が予定している縁部の実験データを参考にし、上記定式化を元に動力学モデルの研究を行う。

### (2) シミュレーション・プログラムの開発・実施

(1)の *Drosophila* の翅縁部モデルに従ってシミュレーション可視化プログラムを予備研究として行った。このプログラム及び、(1)で構築する数理モデルを元に、本格的な

シミュレーションおよび実験からの推定に必要なプログラム部品の開発を行う。また、実験へのフィードバックを企図したシミュレーションによる研究を並行して行う。複雑な構成方程式を並列処理するため、メニーコアCPUを搭載したハイスペックPC上で上記プログラムを実装し、より現実に即した細胞数を考慮した中規模シミュレーションを実行する。具体的には、基本とする方程式の簡略化を、解析的な手法によるアルゴリズムの減量化で行い、多数の要素を扱うのに適したGPU計算機にて実行し、更に検証・精緻化可能な実験を提案するといった、理論と実験の有機的な融合を目標とする。

### (3) 数理モデルの構築

これまでの研究成果と、当該領域や連携研究者からの新たな知見を元に、細胞数が数十~数百といった中間的なサイズから大域的な粘弾性の空間的不均一性を推定し、既述の縁部モデルに加え、内部を不均一な粘弾性体へと一般化する動力学モデルを構築する。実際の形態形成中におこりうる、物性の時間変化を取り込んだモデルの開発も視野にいれ、数値計算および実験での検証に耐えうる一般化された粘弾性動力学モデルの構築を目指す。また、*Drosophila* の翅以外の形態形成に適用すべく、数理モデルの拡張研究を進める。

## 4. 研究成果

### (1) 粘弾性動力学モデルの構築

*Drosophila* 蛹形成後 15 ~ 33 時間の期間中にヒンジ部の収縮と周縁部に応力が集中していると考え、縁部に固さの分布を与えた翅形成力学モデルを定式化した<sup>[学会発表 5.6.7]</sup>。このモデルは、形態を与えれば固さの分布が収縮力との比として算出できるものとなっている。この固さ分布を、連携研究者の杉村氏(京都大)提供による実験画像等より算出し、力学モデルと共に学会にて発表した。

*Drosophila* 翅外形をひも状曲げ弾性体とし内部を均一な粘弾性体とする動力学モデルの定式化を行った。具体的には、内部を等方的かつズリ粘弾性を含まない粘弾性体として一定の圧力もしくは張力を与えるモデルを定式化した<sup>[学会発表 1.2.3.4]</sup>。また、これに基づき、張力ありの状況で特徴的な、内側にくぼんだ翅外形の解等を例示し、その条件を整理した。

翅外形モデルを他の昆虫に拡張し、固さ分布の算出および、内部を細胞頂点モデルに置き換えた混合モデルを構築し、これらの結果を論文誌に投稿した。

これまで応力測定や推定などの研究は行われてきたが、器官外形を力学モデル化し、周縁部の物性値を詳細に推定する研究はな

く、上記研究成果は非常に大きなインパクトを与えた。また、推定された生命情報である物性値から、種を超えて、分化細胞との関連が示唆されており、発生生物学、進化生物学の観点からも非常に意義深い。この分化による物性値の変化の実験的検証が待たれる。また、一細胞の形状が及ぼす影響も粗視化されているため、他の器官内力学装置も含めた混合力学モデルに関しての発展研究が望まれる。

### (2) シミュレーション・プログラムの開発と実施

上記翅形成力学モデルに従って、予備研究で構築したシミュレーション可視化プログラムの発展および改良を行った。具体的には、異なる物性値の読み込みと、それに基づいたシミュレーションを並列計算で行うプログラム部品の開発を行い、多種多様な昆虫の翅の外形に対応するシミュレーション研究を可能とした。また、ユーザーインターフェイス(GUI)も整え、基本的なシミュレーションに関してはリアルタイムで行えるように改変した。シミュレーション研究としてGUIまで備えるものは稀であり、今後の発展研究への応用が期待される。

また、翅の画像から、画像処理を経て、物性値を推定する方程式群および対応するプログラム部品の開発も行った。

### (3) 数理モデルの構築

本研究は、器官サイズの粘弾性に着目した動力学数理モデルの構築を目指したものである。細胞内力学装置による形態形成は、器官サイズのパターン形成を含み、この力学装置を実装した多細胞モデルは本研究の目的と合致する。細胞頂点モデルに細胞内圧力、細胞境界張力、細胞境界曲率を導入した上皮組織動力学モデルを構築した<sup>[雑誌論文3]</sup>。これを基礎に富樫氏(神戸大医)らと共にマウス嗅上皮の形態形成における組織パターンの研究を行った<sup>[雑誌論文2]</sup>。マウス嗅上皮における接着性分子は力学装置でありミクロな粘弾性そのものである。これらの役割を生物学的および動力的に解明し、当該組織パターン形成の基礎メカニズムを明らかにした。最終年度は、産後の形態形成を視野に入れた予備研究を行った。

また上記とは別に、実際のマウス歯牙(粘弾性体)の形成において変形を定量化する研究を辻氏(理研)らと行い、論文を出版した<sup>[雑誌論文1]</sup>。

これらの結果は、比較的少ない侵襲的操作から、器官・組織の粘弾性情報の測定・推定を可能とし、生命情報学において重要な意義を持ち、またこの結果より幾つかのメカニズム解明につながり、生体をひもとく上での重要な知見となった。

## 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)

R. Morita, M. Kihira, Y. Nakatsu, Y. Nomoto, M. Ogawa, K. Ohashi, K. Mizuno, T. Tachikawa, Y. Ishimoto, Y. Morishita, T. Tsuji, Coordination of Cellular Dynamics Contributes to Tooth Epithelium Deformations, PLoS ONE, 査読有, Vol.11, No.9, 2016: e0161336, DOI: 10.1371/journal.pone.0161336

Sayaka Katsunuma, Hisao Honda, Tomoyasu Shinoda, Yukitaka Ishimoto, Takaki Miyata, Hiroshi Kiyonari, Takaya Abe, Ken-ichi Nibu, Yoshimi Takai, and Hideru Togashi, Synergistic action of nectins and cadherins generates the mosaic cellular pattern of the olfactory epithelium, Journal of Cell Biology, 査読有, Vol.212, No.5, 2016, pp. 561-575, DOI: 10.1083/jcb.201509020

Yukitaka Ishimoto, Yoshihiro Morishita, Bubbly vertex dynamics: A dynamical and geometrical model for epithelial tissues with curved cell shapes, Physical Review E, 査読有, Vol.90, No.5, 2014, 052711, DOI: 10.1103/PhysRevE.90.052711

[学会発表](計22件)

国際学会

Yukitaka Ishimoto, Simulations on biomaterials towards multiscale realization, 5<sup>th</sup> International Symposium of the Mathematics on Chromatin Live Dynamics in March, 2017 (招待講演), Higashi-Hiroshima Arts & Culture Hall Kurara (Higashi-Hiroshima city, Hiroshima), Japan, 2017年3月7日~2017年3月9日.

Yukitaka Ishimoto, Bubbly vertex dynamics for viscoelastic epithelial tissues, International Soft Matter 2016, Grenoble(France), 2016年9月12日~2016年9月16日.

Yukitaka Ishimoto, Kaoru Sugimura, A mechanical model for diversified wing margin shapes among insects, NIG International Symposium - Force, Information and Dynamics: Xfactors shaping living systems, Tokyo University (Tokyo) and National Institute of Genetics (Mishima city), Japan, 2016年01月09日~2016年01月13日.

Yukitaka Ishimoto, A mechanical model for diversified wing margin shapes among insects, The 26th CDB meeting: Mechanistic Perspectives of Multicellular Organization, RIKEN Center for Developmental Biology (Kobe city), 2015年09月08日~2015年09月09日.

Yukitaka Ishimoto, Bubbly Vertex Dynamics and Fluctuations for Epithelial Tissues, International Symposium on Fluctuation and Structure out of Equilibrium 2015, Kyoto Univ.(Kyoto city), 2015年08月20日~2015年08月23日.

Yukitaka Ishimoto, Yoshihiro Morishita, Bubbly vertex dynamics: a dynamical and geometrical model for epithelial tissues with curved cell Shapes, FEBS-EMBO 2014, Paris (France), 2014年08月30日~2014年09月04日.

Yukitaka Ishimoto, Yoshihiro Morishita, Bubbly vertex dynamics: a dynamical and geometrical model for epithelial tissues with curved cell shapes, SMB/JSMB 2014 (日米数理生物学会合同会議), Osaka International Convention Center (Osaka city) 2014年07月29日~2014年08月01日.

#### 国内学会

石本志高, 杉村薫, Bubbly vertex model for viscoelastic properties of epithelial tissues, 日本機械学会バイオエンジニアリング講演会, 2017年1月19日~2017年1月20日, ウィンクあいち (名古屋市).

石本志高, A mechanical model for diversified wing margin shapes among insects, 第5回ソフトマター研究会, 2015年12月17日~2015年12月19日, 東北大学理学部 (仙台市).

石本志高, Bubbly vertex model による粘弾性組織力学, 日本実験力学会第10回機能性流体に関する公開研究会(招待講演), 2015年12月04日~2015年12月04日, 静岡大学浜松キャンパス (浜松市).

石本志高, Bubbly vertex model による粘弾性組織力学, 研究会「理論と実験」2015, 2015年10月08日~2015年10月09日, 広島大学理学部 (広島市).

石本志高, 杉村薫, 森下喜弘, ショウジョウバエの翅形成力学モデル - A mechanical model of Drosophila wing morphogenesis, 第7回定量生物の会, 2015年01月11日~2015年01月12日, 九州大

学筑紫キャンパス (春日市).

石本志高, 森下喜弘, Bubbly vertex dynamics: a dynamical and geometrical model for epithelial tissues with curved cell shapes, 第52回生物物理学会, 2014年09月25日~2014年09月27日, 札幌コンベンションセンター (札幌市).

石本志高, 森下喜弘, Bubbly vertex dynamics: a dynamical and geometrical model for epithelial tissues with curved cell shapes, 日本物理学会2014年秋の分科会, 2014年09月07日~2014年09月10日, 中部大学春日井キャンパス (春日井市).

[その他]

ホームページ等

Yukitaka Ishimoto, Dr  
<http://www2.yukawa.kyoto-u.ac.jp/~yukitaka.ishimoto/>

Research Gate: Yukitaka Ishimoto -- Publications  
[http://www.researchgate.net/profile/Yukitaka\\_Ishimoto/publications](http://www.researchgate.net/profile/Yukitaka_Ishimoto/publications)

秋田県立大学 研究者総覧  
<http://www.akita-pu.ac.jp/stic/souran/scholar/detail.php?id=308>

個人ページにて、論文発表情報のみ簡易的に記載。研究内容の紹介は現在研究室HPにて公開準備中。

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

石本志高 (ISHIMOTO, Yukitaka)  
秋田県立大学・システム科学技術学部・准教授  
研究者番号: 30391858

##### (2) 連携研究者

杉村薫 (SUGIMURA, Kaoru)  
京都大学・物質 - 細胞統合システム拠点・助教  
研究者番号: 50466033