

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K17740

研究課題名(和文)細胞間接着と細胞極性から創発される集団運動の数理的解明：細胞性粘菌を舞台に

研究課題名(英文) Mathematical Understanding of Collective Movement Induced by Cell-Cell Adhesion and Cell Polarity

研究代表者

松下 勝義 (Matsushita, Katsuyoshi)

大阪大学・理学研究科・特任助教(常勤)

研究者番号：60422440

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：細胞性粘菌は細胞間接着の極性と運動極性をもつ。これらの極性は多様な集団運動の制御を担う。本研究ではこのこれまで見過ごされてきた細胞間接着の極性を通じた集団運動上の機能を理解する研究を数理的に行った。この研究で構築した数理モデルを基に数値シミュレーションを行う事で主な結果として以下の発見があった。

1)細胞間接着の極性は周囲の細胞の運動を自身の運動方向へ誘導することができる。2)細胞間接着の極性は古くから細胞性粘菌で知られた細胞の配置, side-by-side接触を説明することができる。3)細胞極性の維持時間は細胞運動の集団-個別転移を誘導することができる。

研究成果の概要(英文)：Dictyostelium Discoideum have polarities in their cell-cell adhesion and movement. These polarities function in inducing the variety of their collective migration. The present work focused on the polarity effect through cell-cell adhesion on the collective cell migration, the function of which have never recognized. In this work, I constructed the physical model of polarity in the cell-cell adhesion and on the basis of this model, we found the following findings.

1) The polarity of cell-cell adhesion can conduct the movement of surrounding cell in the direction of polarity. 2) The polarity of cell-cell adhesion explains the arrangement of Dictyostelium Discoideum cells in their collective cell migration. 3) The persistence time control induces the dynamical transition between the collective movement and the individual movement.

研究分野：統計物理学

キーワード：集団細胞運動 細胞間接着 細胞極性 数理模型 動的相転移

1. 研究開始当初の背景

細胞の集団運動は生命の発生、傷の修復、免疫反応を含む多くの状況で主役となる生命現象である。この現象は多くの生命活動にかかわるため、生物学的にも医学的にも重要な研究対象となっている。そのため、世界的に細胞集団運動を解明する努力が続けられている。そしてその取り組みは物理学分野でも90年代より始められ現在も続けられている。

近年、生物の生きたままの細胞スケールの動画撮影技術が大きく進歩した。これを利用することで、次々と集団運動の分子機構が生物科学的研究の中で明らかにされてきた。しかしながら、分子機能が力学的な集団運動にどのように寄与しているかについて調べられることはほとんどなかった。そのため多くの分子機構に基づく仮説が産み出されてきたが、文字通り絵にかいた想像図のみで、**実際の細胞の物理学的運動論を通じた検証**が待たれていた。

一方で先に述べたように、90年代より物理学の立場からこの集団細胞運動を理解する試みが始まっていたが、その多くは分子機構に立脚していない。そのため微視的な分子機構と物理的な集団運動の繋がりについては取り扱えなかった。結果として、残念ながら生物学分野で出された多くの仮説に対して何か答えを出せるような研究は少なかった。この状況を打開すべく、**分子機構に立脚した物理学的運動学を用いた物理学側からの研究**が望まれていた。

2. 研究の目的

集団運動のモデル生物の一つとして生物学研究者に利用されている生物に細胞性粘菌がある。細胞性粘菌は飢餓状態に置かれると発生過程を通して孢子形成を行う。その間に細胞は集団運動を様々な形で行う。これらの集団運動はこれまで化学走性によるものと考えられてきており、その学説は生物学分野で広く受け入れられている。

一方で、細胞性粘菌の発生過程では三種類の細胞間接着分子が利用されている。これらの細胞間接着は極性を持つことが知られていたが、その集団運動での役割は良く分かっていなかった。細胞間接着の細胞運動の極性の双方の相互作用がどの様に集団運動制御に寄与するかを理論的に明らかにすることを通して、**集団細胞運動の化学走性の枠組みを超えた理解の進展を本研究の一つの目的**とした。そして可能であれば細胞性粘菌の実験家筑波大の桑山氏の協力と協力して細胞性粘菌の集団運動における細胞間接着の役割に対する理論的仮説を検証する実験をデザインすることを目指した。

さらに細胞間接着は細胞性粘菌だけではなく動物細胞全体に見られる現象である。そのため細胞性粘菌を通じた動物における集団運動の普遍的性質の解明もこの研究の目的とした。

3. 研究の方法

細胞間接着をモデル化するのに最適な Cellular-Potts 模型を利用した。この模型はよく知られた多状態の Potts 模型により液滴を細胞に見立て、その細胞の体積応力および表面張力により細胞を表現する。

我々はこの模型の表面張力項を細胞内部の細胞骨格のポリマー化速度や細胞間接着分子密度に依存するとみなして、それらの分子の微視的ダイナミクスを巨視的細胞の Cellular-Potts 模型へ導入した。そしてこれらの密度や速度に、**極性がある場合に模型を拡張**した。この結果、細胞の持つ運動の極性や細胞間接着の極性を統合して扱える模型の構築に成功した。

この模型を用いて細胞集団運動をシミュレートすることで、それぞれの分子密度ダイナミクスのパラメータに対して相図を作成し、**集団運動の発生条件を解明**することを可能とした。

4. 研究成果

細胞集団運動での細胞接着の役割について新たに次のような発見があった。

(1) **細胞間接着の極性は周囲の細胞の運動を自身の運動方向へ誘導**することができる。

我々は構築した模型を基に接着の極性が自身の運動記憶に基づき起きることを仮定し、シミュレーションを行った。このとき細胞の集団運動が以下の条件で起きた: a)ある閾細胞密度以上の細胞密度がある場合。b)接着の強さがある閾値を超えた場合。

これまでの集団運動における細胞の運動制御は主に化学走性によるものと考えられてきたがこの研究はそれとは別に細胞間接着に基づく細胞運動制御する機能を持っていることが明らかとなった。

現在ではこの機能は細胞性粘菌においては集合期において少なくとも利用されていないと考えられているが、過去の進化の歴史の中でそのような機能を果たしていた可能性が示唆された。

この成果については Physical Review E 誌並びに部分的に Proceedings of the Symposium on Simulation of Traffic Flow において報告した。

(2)細胞間接着の極性は古くから細胞性粘菌で知られた細胞の配置, side-by-side 接触を説明することができる。

Gerish のグループにより古くから細胞間接着分子 DdCAD1 が細胞の集合期に細胞間の side-by-side 接触による横列形成を生み出すことが明らかにされていた。一方でSiuらのグループによる研究でこの細胞間接着分子は細胞の仮足上に局在することが知られていた。この仮足上の局在は細胞の運動方向に接着部ができる事を示唆するが、一見 side-by-side の形成と矛盾するよう見える。

この矛盾を解決するためこの研究で開発したモデルをもとに運動方向へ接着部が向く傾向を持った細胞の運動中の配位を調べた。その結果この細胞間接着の局在は矛盾なく集団運動中の side-by-side 形成を説明することが分かった。

この成果については Physical Review E 誌において、部分的に Proceedings of the Symposium on Simulation of Traffic Flow において報告した。

また、副次的な成果として運動極性の性質による集団運動研究の成果として以下の発見があった。

(3)細胞極性の維持時間は細胞運動の集団-個別転移を誘導することができる。

細胞の接着が細胞の集団運動の駆動力となることは(1)の研究で明らかとなったが、そのみでは集団運動の秩序が維持される機構は説明できなかった。

しかしながら 2013 年ごろに剛体の自走粒子系の集団運動研究において運動の極性の持続性と排除体積効果のみで集団運動の秩序が安定化することが示された。そしてその中で運動の持続性が運動の集団における秩序化と安定性に重要な役割を果たしていることが示唆された。

細胞間の排除体積効果は Cellular-Potts 模型では考慮されており、(1)の研究はそれに加えてこの運動の持続性の起源を細胞接着の極性制御という起源を持つことを明らかにしたものである。このことから運動維持性を制御することで細胞が集団運動を安定化させているという仮説が導かれる。本研究では運動維持性を制御することで集団運動が安定化するかどうかも同じモデルで検証を行った。その結果、実際に運動維持時間が短い場合には、細胞は個別運動を行うが、長ければ集団運動をすることを見出した。

この成果については現在論文準備中である。

これらの研究と実験との比較により細胞の集団運動についてはよく説明するものの、同時にその集団運動中の細胞を個別に取り出して観測した結果と理論は多くの部分で一致しないという結果を実験家の協力を得た。このことは現状のモデルはあまりにも簡単すぎ、集団運動におけるユニバーサルの性質を理解しはするものの、実際の微視的分子ダイナミクスを忠実に再現しているとはいえない状況であることを示唆している。この問題は物理学における微視的スケールと巨視的スケールの階層の懸け橋として期待された本研究のついに乗り越えることができなかった問題点である。この問題を解決するために、将来、より細胞内の分子ダイナミクスに注目した研究が望まれる。

また本研究で得られた細胞間接着に関する知見の他の動物における応用は今後の課題となっている。この応用は多くの新たな知見を生み出すことが期待され、本研究の後継研究として行われることが望まれる。

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 5 件)

1. K. Matsushita, “Emergence of collective propulsion through cell-cell adhesion”, Physical Review E (2018) 印刷中 (査読有)
2. K. Matsushita, “Elementary Movement Step of adhesion-interaction driving”, Proceedings of symposium on simulations of traffic flow 23, (2017), 37-40. (査読有)
3. K. Matsushita, “Cell-alignment patterns in the collective migration of cells with polarized adhesion”, Physical Review E 95(3) (2017) 032415. (査読有)
4. K. Matsushita, “Model Prediction of Cell-Shape Dependence of Cell Motion”, Proceedings of the Symposium on Simulation of Traffic Flow 22, (2016) 5-8 (査読有)
5. K. Matsushita, “Collective Migration of Repulsively Interacting Cells”, Proceedings of the Symposium on Simulation of Traffic Flow 21, (2015) 19-22 (査読有)

[学会発表] (計 15 件)

1. 松下勝義, “細胞性の粘菌積立制度の再考 ~粘着志向式細胞積立~”, 第2回大阪大学豊中地区研究交流会, (2018)
2. 松下勝義, “異形状細胞の込み合い下での集団運動不安定性”, 日本物理学会 第73回年次大会 (2018)

3. 松下勝義, “接着相互作用に 駆動される細胞の運動素過程”, 第 23 回交通流と自己駆動粒子系のシンポジウム (2017)
4. 松下勝義, “接着極性で誘導される集団運動の可能性”, 第 7 回 日本細胞性粘菌学会例会 (2017)
5. K. Matsushita, “Cell shape driving collective migration of amoeba cells”, 第 55 回生物物理学会 (2017)
6. 松下勝義, “集団と動きと形と, 細胞の”, 第 83 回 形の科学シンポジウム
7. 松下勝義, “細胞伸長の集団運動への効果” 日本物理学会 第 72 回年次大会, (2017)
8. 松下勝義, “細胞形状の運動への影響の模型による予言”, 22 回交通流と自己駆動粒子系のシンポジウム (2016)
9. K. Matsushita, “ Cell-Cell Adhesion guiding Collective Cell Migration”, 第 54 回日本生物物理学会年会, (2016)
10. 松下勝義, “細胞間接着による集団運動” 日本物理学会 2016 年秋季大会, (2016)
11. 松下勝義, “反発するソフトな自己駆動粒子系における集団運動のシステムサイズ依存性”, 日本物理学会 第 71 回年次大会, (2016)
12. 松下勝義, “走化性や細胞間接着の無い細胞の運動秩序形成”, 第 5 回ソフトマター研究会, (2015)
13. 松下勝義, “物理学的視点からの細胞集団運動研究:細胞性粘菌を舞台に”, 第 5 回日本細胞性粘菌学会例会, (2015)
14. 松下勝義, “ソフトな自己駆動粒子の集団運動形成:運動持続性の効果” 日本物理学会 2015 年秋季大会, (2015)
15. K. Matsushita, “Cell-Cell Adhesion Effect on Collective Cell Migration”, International Symposium on Fluctuation and Structure out of Equilibrium, (2015)

[その他]

ホームページ等

Cell collective migrations as an active matter and their relation to cell material properties

URL:

<http://www.cp.cmc.osaka-u.ac.jp/~kmatsu/index.php?Cell%20collective%20migrations%20as%20an%20active%20matter%20and%20their%20relation%20to%20cell%20material%20properties>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松下 勝義 (Katsuyoshi Matsushita)

大阪大学・理学研究科・特任助教

研究者番号 6 0 4 2 2 4 4 0