

令和元年6月18日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K17777

研究課題名(和文) 真核細胞の集団での指向走性能率に関する理論と実験の両面からの研究

研究課題名(英文) Theory and experiment on directional accuracy in collective chemotaxis of eukaryotic cells

研究代表者

平岩 徹也(Hiraiwa, Tetsuya)

東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・助教

研究者番号：20612154

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)：遊走細胞のような自ら動き回る要素が集団になるとどう振る舞うかを実験と比較しつつ調べるための数理モデルを構築し、それを用いて自発的な集団挙動と外からの刺激に対する応答を研究しました。特に、接触遊走阻害と呼ばれる細胞間コミュニケーションを行う場合について調べた結果、接触遊走阻害をしていると自然と細胞たちの遊走方向が揃い、さらに一細胞の時より遥かに高い精度で刺激に応答できることが明らかになりました。本結果は査読つき学術誌に公表済みです。骨髄性白血病細胞(HL60)細胞の遊走アッセイ実験も行いました。動的クラスターが観察されています。上記モデルを用いた数値計算により、その再現に部分的に成功しています。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞間でコミュニケーションしながら遊走する真核細胞の集団挙動を、実験と比較しつつ調べるための理論モデリングのフレームワークが確立されました。さらに計画時の予想を超えた成果として、構築した理論の汎用さのため、モデルを適切に微調整することで社会性遊走細胞である細胞性粘菌やバクテリアの集団挙動も再現できる可能性が見えてきました。さらには細胞のみでなく、同じく自ら動き回る要素の集団とみなせる細胞骨格系の運動アッセイの結果にも適用できることもわかり、対応する実験グループとの共同研究も始まりました。このように本研究により、集団移動挙動について理論と実験を比較しつつ研究するための汎用的方法が確立されました。

研究成果の概要(英文)：We constructed a mathematical model to investigate how populations of self-propelled elements, including cells migrating around on the substrate, behave with comparing the results with experimental observations. Furthermore, we apply this model to study spontaneously-emerging population behaviors of migrating cells and their responses to external stimuli. In particular, the study on the case with a kind of intercellular communications called contact inhibition of locomotion revealed that, when the cells are performing this communication, migration directions of the cells naturally aligns with each other, and that such cell population can much more accurately respond to external stimuli than when the cells are isolated each other. These results have been published in a peer-reviewed journal. We also performed a migration assay of HL60 cells, and dynamic clusters have been observed. Computer simulations based on the above model have partially succeeded in reproducing it.

研究分野：生物物理

キーワード：生物物理 アクティブマター ソフトマター 真核細胞の遊走 集団挙動 モデリング

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

理論生物物理研究のテーマのひとつに、細胞やその集団の運動挙動の機構やルールを定量的に同定することがある。近年、真核細胞の遊走機構とその法則性についての理解がライブイメージングなどの観察技術の発展などに伴い飛躍的に進展している。加えて、真核細胞の走化性の研究も進み、原核細胞とは全く異なる走化性機構が明らかになっている。その一つとして、細胞に内在する自発的極性(コンパス)が遊走方向を決めていること、また走化性の刺激はその細胞極性の方向に影響を与えていることが明らかになっていた。

この流れにおいて、研究代表者らは先行研究にて、細胞極性に着目して自発遊走と走化性遊走の性質と結ぶ一細胞遊走の確率的運動方程式を提案し、その実験結果との比較検証を行った。またその理論に基づいて、細胞極性方向つまり自発遊走方向の持続時間が長くなるにつれて外部刺激に対する指向性遊走の能率(単位遊走距離当たりどれだけ刺激方向に進めるか)が著しく向上され得ることを明らかにしていた。この先行結果に加えてさらに、細胞が集団になることによって、各細胞の自発遊走の持続性が変化し得ることが想定可能である。よって、集団性が、遊走方向持続性を変化させることで、指向走性の能率に影響を与えうると予想された。この予想を確かめるため、また具体的にどのように影響を与えるのかを明らかにするために、集団自発遊走と一細胞指向性遊走とを結んで集団指向性遊走を研究するための互いに比較可能な数理モデルと実験系を構築する必要であった。

2. 研究の目的

理論と実験の両面からのアプローチにより、真核細胞が集団で走化性などの指向性遊走をする際の走性能率と自発的な遊走方向持続性の関係を明らかにすることを目指した。

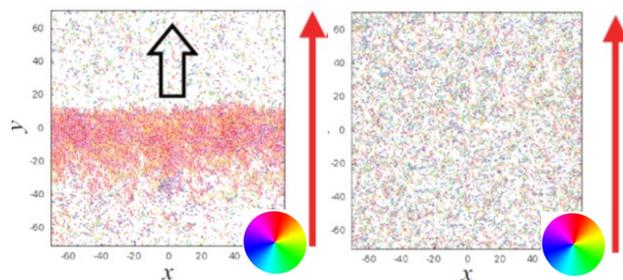
3. 研究の方法

理論計算/数値シミュレーションと遊走細胞集団の観察を比較しつつ調べることによって、本目的の達成を目指した。またそのために、遊走細胞のような自ら動き回る要素たちが集団になると如何に振る舞うのか、実験と比較しつつ調べることを可能にする理論のフレームワークを確立させた。

4. 研究成果

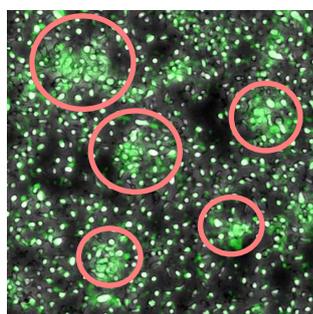
(1) 先行研究で構築していた内在極性を考慮した真核細胞の走化性遊走の数理モデルを多細胞に適用し、細胞間コミュニケーションや物理的相互作用を自由に導入することが可能な理論フレームワークを確立させた。この理論の構築には、近年研究が盛んにおこなわれている、自己駆動体と呼ばれる外部から注入されるエネルギーを消費しつつ内在する機構でもって定常的に動き回る要素の集団運動についての理論を活用した。

(2) この理論に基づいて特に、細胞間コミュニケーションとして特に接触遊走阻害(Contact Inhibition of Locomotion, 略称CIL)と呼ばれる、2細胞が触れたときに重なり合いを避けるよう能動的に内在極性を変化させるコミュニケーションを行う場合についての集団での遊走挙動を研究した。その主結果として、CIL と力学的排除体積が同時にあると、直接細胞たちが配向相互作用(極性方向を揃えようとするやりとり)をしていなくとも、全体の遊走方向が揃い、かつ走化性精度が一細胞より著しく向上すること(図1)が明らかになった。完全に孤立した細胞の場合にはほとんど正しい方向に走化性できないような小さな刺激に対しても、集団の場合には極めて精度良く走化性できるようになる。また、全体の細胞密度に対する挙動の依存性も調べ、密度を制御変数としてランダム状態から揃った状態への転移があることも確かめられた。転移の性質や局所的細胞数密度揺らぎなどの詳しい解析も行っている。これらの結果は査読付き学術論文誌にて公表済みである。



(図1) 走化性刺激(矢印方向)の下での細胞集団遊走の数値シミュレーション。各点が各細胞。色はその細胞の遊走方向。左はCIL有、右はCIL

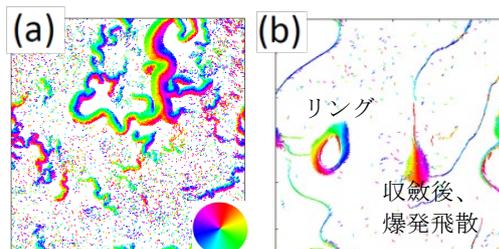
(3) 骨髄性白血病細胞(HL60)細胞を用いた集団遊走アッセイ実験の方法もつくりあげた。具体的には、培養HL60細胞を適切な誘導剤を用いて遊走細胞に選択的に分化させて、その挙動を観察した。まずマクロファージ様に分化されたHL60細胞の遊走の広視野での位相差/微分干渉顕微鏡



(図2) 本研究の実験でみられた、HL細胞由来の遊走細胞集団が示したクラスター構造。視野全体から一部抜き出した拡大図。このクラスターは動き回っている。

観察を行った。この系において、弱いクラスター構造（粗密パターン）が観察された。また、HL60 を好中球様に分化させた場合も観察し、同様のクラスターパターンが現れることを見た。特にこの場合は、生成消滅を繰り返しつつ動き回る極めて動的なクラスター構造が自発的に出現することが顕著に見いだされた（図2）。上述の理論によって構成した本系に対応する数理モデルのシミュレーション結果と比較し、この挙動の再現に部分的に成功している。

(4) さらに研究計画当初の予想を上回る発展として、構築した理論フレームワークの汎用さから、細胞間コミュニケーションつまり運動する要素間の相互作用を変更していくことで多彩な挙動が得られることもわかった（図3）。これは細胞たちが示す動的秩序の発現機構の解明につながると期待される。数理モデルにおいて細胞間コミュニケーションを適したものにするだけで、社会性遊走細胞である細胞性粘菌や、さらにバクテリアの集団移動挙動を再現できる可能性も見えてきている。さらには細胞だけでなく、細胞骨格系の運動アッセイの結果にも適用できることもわかり、対応する実験を行う国内の複数のグループたちとの共同研究も始まった。



(図3) 多彩な挙動の例。(a)動的構造 (b)不安定な筋状構造。リング形成や収縮、爆発的挙動も見えている。いずれも配向相互作用と接触追尾と呼ばれるやりとりの拮抗に

(5) 上皮細胞(*)と呼ばれる互いに強く結合相互作用している細胞集団の遊走挙動の数理モデルリングの初歩的レベルの実現にもつながった。これは、私が別に行っている上皮組織の力学についての研究と本課題研究が融合した結果の発展である。この研究テーマに関しては、シンガポール国立大学メカノバイオロジー研究所との共同研究が新たにスタートした。この研究所では、基板上での上皮細胞シートの遊走の実験が数多く行われ、その観察的知見が集まっている。次はいかにその観察結果を理解するか、そのための理論が求められている。共同研究の結果、上述のモデルを改良していくことで観察されている振る舞いが再現される可能性が見えてきた。今後のさらなる発展に期待がもたれている。

(* 多細胞生物の身体は、細胞がコラム状に敷き詰まった上皮という組織で覆われている。上皮を構成する細胞が上皮細胞と呼ばれる。MDCK と呼ばれる細胞など、一部の上皮細胞は、このシート構造を保ったまま細胞外基質や基板上を遊走しまわることが知られている。)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計1件)

1. Tetsuya Hiraiwa, “Two types of exclusion interactions for self-propelled objects and collective motion induced by their combination”, *Physical Review E* **99**, 012614 p1 - p19 (2019). 査読有

DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.99.012614>

[学会発表] (計13件)

1. T. Hiraiwa, “Numerical modeling and simulations for active behaviors of cells”, VISTEC ESE Seminar 2019 Special Lectures, Bangkok (Thailand), Jan. 21, 2019.

2. T. Hiraiwa, “Collective cell movement driven by Cell-cell junction shrinkage combined with Chirality”, Mechanobiology Institute 10th Anniversary Conference, Singapore (Singapore), November 7-10, 2018.

3. 平岩徹也, 「Theory on collective behavior of migrating eukaryotic cells」, 第56回日本生物物理学会年会, 岡山大学, 2018年9月15日-17日.

4. 平岩徹也, 「互いに孤立した遊走細胞の集団の挙動」, 日本物理学会 2018 秋季大会, 同志社大学, 2018年9月9-12日.

5. T. Hiraiwa, “Collective cell movement driven by left-right asymmetric shrinkage of cell-cell junctions”, Universal Biology Institute-Mechanobiology Institute Joint Symposium, Singapore (Singapore), April 14, 2018.

6. 平岩徹也, 「真核細胞の走化性遊走の理論」, 日本物理学会 2018 年次大会, 東京理科大学, 2018年3月22-25日.

7. T. Hiraiwa, “Theory on chemotactic migration of eukaryotic cells” Fundamental Problems in Active Matter, Jan. 29-Feb. 2, 2018, Aspen, USA.
8. 平岩徹也, 「Theory on chemotactic migration of eukaryotic cells」, Active Matter Workshop 2018, 京都, 2018 年 1 月 19-20 日.
9. 平岩徹也, 「真核細胞の走化性遊走の理論」, 新学術領域「揺らぎと構造の協奏」, 第 11 回物性科学領域横断研究会 (領域合同研究会), 東京大学物性研究所, 2017 年 11 月 17 日.
10. T. Hiraiwa, “Theory on chemotactic migration of eukaryotic cells” Liquids 2017, Lyubljana (Slovenia), July 17-18, 2017.
11. 平岩徹也, 「Theory on chemotactic migration of eukaryotic cells」, 新学術領域「揺らぎと構造の協奏」第 4 回領域研究会, 東京大学, 2017 年 6 月 23 日-24 日.
12. 平岩徹也, 「真核細胞のアクティブメカニクス」, アクティブマター研究会 2017, 九州大学西新プラザ, 2017 年 1 月 20 日 [招待講演]
13. T. Hiraiwa, “Active mechanics of cells” , OIST-iTHES-CTSR 2016 International Workshop, Okinawa (Japan), July 8, 2016.

6. 研究組織

※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、研究者個人に帰属されます。