

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K13015

研究課題名(和文)ニューロンの協調的な運動が創発する脳形成のダイナミクスの解明

研究課題名(英文)Clarification of the mechanical relationship between the brain development and synchronized neuronal migration

研究代表者

武石 直樹 (Takeishi, Naoki)

大阪大学・基礎工学研究科・助教

研究者番号：30787669

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)：脳の発生の段階では、神経前駆細胞が然るべき場所に適切なタイミングで移動することが知られている。細胞を始めとする変形粒子の移動は、空間の応力場を変え、自身のダイナミクスにフィードバックする。空間が粘性支配の環境下では特にこの一連の力学応答が顕著に現れる。そこで本研究では、脳発生とは、神経前駆細胞の集団移動によってもたらされた空間の応力場の変化が、それらの協調的な移動様式へと強制された結果ではないかと仮定し、力学的観点から脳発生の機序解明に迫る。細胞移動を数値シミュレーションによって再現し、細胞移動による空間応力場への寄与分を見積もることで、脳発生を成立させるために必要な力学的条件を明らかにする。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、細胞-組織間の階層を貫く先駆的な計算力学モデルが構築される。これにより、個々の細胞の運動と組織スケールのダイナミクスの関係について普遍的な理解を与え、脳形成についての力学的概念を世界に先駆けて示すことができる。また、開発モデルを用いたシミュレーションは、ニューロンの運動異常に起因した神経疾患(例えば、てんかんや精神遅延)の原因究明の手段にもなりえる。本研究の成果は、細胞と組織間の階層を繋ぐ新たな力学的概念の提示に他ならないため、脳形成のみならず様々な器官形成における力学的背景の解明に繋がり、幹細胞を利用した組織構築をはじめとする次世代再生医療の技術基盤の構築に直結する。

研究成果の概要(英文)：It is known that a neuronal precursor cell (NPC) migrates into certain brain local region with specific time period. From the viewpoint of continuum mechanics, a deformable particle contributes to the stress field in the space by its behavior, and obtains the feedback from changed stress field. Hence, we hypothesized that tissue-scale brain development is a consequence of synchronized NPCs migration due to the change of the stress field. To clarify this, we numerically investigate each individual NPCs behavior, and quantify the contribution of their migrations into stress field. Based on these knowledges, we build the mechanical concept of brain development.

研究分野：計算バイオメカニクス

キーワード：ニューロン 細胞膜 連続体力学 応力場 計算バイオメカニクス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳の発生過程では、ニューロンが適切なタイミングと順番で自律的に移動し、決められた場所に定着する。これにより、大脳皮質は表層から深層まで6層に及び階層構造を形成する[1]。ニューロンを始めとする細胞の能動的な移動を可能にする力の根因は、細胞骨格の構成要素の一つであるアクチンが重合と脱重合を繰り返し細胞膜を前方へ押し出すことにある[2]。こうした細胞の移動は、脳形成のみならず様々な器官の形成過程で共通して見られ、生理学を中心に主に実験的アプローチによって研究が進められてきた。特に近年、ニューロンの移動や変形には、遺伝子による細胞内因的な制御[3]と周囲の応力-ひずみ場の変化という細胞外因的な制御[4]の両者が介在していることがわかってきた。しかしながら、ニューロンの協調的な移動がどのようにして成立し、脳形成という組織スケールの力を生み出しているのかは依然として不明である。階層を越えたダイナミクスの理解は、幹細胞を利用した組織構築をはじめとする次世代再生医療の技術基盤の構築に必要な不可欠であるにも関わらず、ニューロンと脳の成長を繋ぐ力学的概念は確立されていない。そのような現状の中で、本研究は、微小流路デバイスを用いたニューロンの移動実験の知見を基に計算力学モデルを構築し、それを用いた大規模数値シミュレーションによって、細胞と組織間の階層を繋ぐ力学的概念の構築を目指すものである。

[1] Budday et al., *Front Cell Neurosci.* 9 (257), 2015.

[2] Case & Waterman, *Nat Cell Biol.* 17: 955-963, 2015.

[3] Okamoto et al., *Nat Commun.* 7 (11349), 2016.

[4] Kitazawa et al., *J Neurosci.* 34: 115-1126, 2014.

2. 研究の目的

本研究では以下の4つの疑問について明らかにすることを目的とする。

Q1. 応力-ひずみ場の変化がもたらすニューロンの移動への影響とは？

ニューロンが周囲の応力-ひずみ場の変化をフィードバックし、自身の運動を制御する仕組みを数理モデル化する。このモデルを用いたシミュレーションにより、周囲の応力-ひずみ場の変化がもたらすニューロンの移動速度への影響を明らかにする。

Q2. ニューロンの移動に起因する脳の成長に関わる因子とは？

微小流路デバイスを用いた実験[5-6]を再現したシミュレーションを行い、ニューロンの移動を支配する力学的条件を明らかにする。この知見を基に、ニューロンの集団移動をシミュレーションし、周囲の応力-ひずみ場の変化を解析することで、脳の成長に関わる因子を抽出する。

Q3. 脳の成長としわ構造の形成に関わる力学的機序とは？

脳のしわ構造形成を数理モデル化した組織スケールの計算力学モデルを構築する。上記Q2で得られた因子を組織の成長パラメータとして構築した組織スケールの計算力学モデルに組み込む。このモデルを用いたシミュレーションから組織スケールで生じる応力とひずみを算出する。

Q4. ニューロンの運動を阻害した時の脳の成熟化への影響とは？

個々のニューロンの運動を阻害した場合についてシミュレーションし、組織の成長パラメータへの影響を調べる。次に、得られた成長パラメータに対して脳形成シミュレーションを行い、脳のしわ構造や組織の応力-ひずみ場が正常時(Q3の結果)からどれほど逸脱するのかを調べる。

3. 研究の方法

実験データを基にニューロンの運動を数理モデル化し、それを用いた数値シミュレーションによって、細胞と組織に対する力学的解析を行う。具体的には以下の4つの課題に取り組む。

1. 応力-ひずみ場の変化がもたらすニューロンの移動への影響を評価する。
2. ニューロンの移動に起因する組織成長パラメータを抽出する。
3. 成長パラメータに対する脳のしわ構造の変化を解析する。
4. 個々のニューロンの運動を阻害した時の脳の成熟化への影響を解析する。

4. 研究成果

本研究では、脳発生の段階で見られる神経前駆細胞の協調的な移動を成立させる力学的条件と脳形成のダイナミクスの関係を解明し、細胞と組織間の階層を繋ぐ力学的概念を構築する。この目的に向け、実験データに基づく計算力学モデルを構築し、数値シミュレーションから神経前駆

細胞の移動に起因した脳の成長に関わる組織スケールの力学因子を抽出する。そのため、外部の力場と細胞内生化学反応に着目して細胞移動を数理モデル化し、最終的に細胞膜の力学と生化学反応を連成した大規模な力学解析を行う。これまでの進捗として、ナノスケールのアクチン重合反応をボトムアップ的に膜の伸展力として組み込んだ新たな細胞移動モデルを構築し、細胞外環境としての接着タンパクの分布を考慮した細胞膜の伸展シミュレーションを行うことに成功した。このモデルは、生化学反応としてのアクチン重合と細胞膜の変形を連成した数値シミュレーションであり、接着力と重合反応だけで平面上に伸展していくための力学的条件を調べることができる。単一細胞のみならず、多体干渉問題にまで拡張することに成功し、脳の発生における組織応力場の変化を細胞スケールから構築するプラットフォームの外形を完成させた。今後は、構築したモデルを用いて、細胞の多体干渉において、細胞膜の変形能や移動パターンの変化が空間の応力場にどれほど寄与するのかについて解析を進めていく予定である。本モデルは、変形能を有する粒子の相互作用を定量化することができるため、神経前駆細胞のみならず、がん細胞や白血球が血管内皮細胞を越えて組織中に侵入する力学背景の解明にむけた研究にも展開していきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Takeishi Naoki, Miki Tomohiro, Otani Tomohiro, Ii Satoshi, Morita Keiichi, Wada Shigeo	4. 巻 57
2. 論文標題 Fluid dynamic assessment of tracheal flow in infants with congenital tracheal stenosis before and after surgery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical & Biological Engineering & Computing	6. 最初と最後の頁 837 ~ 847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1007/s11517-018-1928-7	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 -

1. 著者名 Naoki Takeishi, Hiroaki Ito, Makoto Kaneko, Shigeo Wada.	4. 巻 10
2. 論文標題 Deformation of a red blood cell in a narrow rectangular microchannel.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.3390/mi10030199	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 TAKEISHI Naoki, IMAI Yohsuke, WADA Shigeo	4. 巻 14
2. 論文標題 Capture event of platelets by bolus flow of red blood cells in capillaries	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanical Science and Engineering	6. 最初と最後の頁 18-00535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1299/jbse.18-00535	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 -

1. 著者名 Takeishi Naoki, Imai Yohsuke	4. 巻 7
2. 論文標題 Capture of microparticles by bolus flow of red blood cells in capillaries	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-05924-7	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 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Naoki Takeishi, Yohsuke Imai, Roger D Kamm
2. 発表標題 Cell adhesion during bullet and rolling motion in capillaries
3. 学会等名 8th World Congress of Biomechanics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naoki Takeishi, Marco E Rosti, Yohsuke Imai, Shigeo Wada, Luca Brandt
2. 発表標題 Hemorheology of dense suspension of red blood cells in a wall-bounded shear flow
3. 学会等名 The 71st Annual Meeting of the American Physical Society's Division of Fluid Dynamics (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naoki Takeishi, Marco E Rosti, Yohsuke Imai, Shigeo Wada, Luca Brandt
2. 発表標題 Effect of internal viscosity on suspension rheology of red blood cells
3. 学会等名 The European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation, The International Society of Clinical Hemorheology and The International Society of Biorheology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武石直樹, 重松大輝, 堀川健介, 和田成生
2. 発表標題 細胞スケールの間質液流れに関する数値解析
3. 学会等名 日本機械学会第31回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武石直樹, Marco E. Rosti, 今井陽介, 和田成生, Luca Brandt
2. 発表標題 せん断流れ場における赤血球濃厚懸濁液のレオロジー解析
3. 学会等名 日本機械学会第31回計算力学講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武石直樹, 三木智裕, 大谷智仁, 森田圭一, 和田成生
2. 発表標題 先天性狭窄症患者における気管流れの数値解析
3. 学会等名 日本機械学会2018年度年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武石直樹, Marco E. Rosti, 今井陽介, 和田成生, Luca Brandt
2. 発表標題 赤血球希薄懸濁液と濃厚懸濁液のレオロジーを繋ぐ数値解析
3. 学会等名 日本流体力学会年会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naoki Takeishi
2. 発表標題 Capture of microparticles by bolus flow in capillaries
3. 学会等名 70th Annual Meeting of the APS Division of Fluid Dynamics (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naoki Takeishi
2. 発表標題 Cell adhesive behaviors in capillaries
3. 学会等名 XXVI Congress of the International Society of Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今井陽介
2. 発表標題 bolus flowにおけるマイクロ粒子の流動解析
3. 学会等名 第30回計算力学講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武石直樹
2. 発表標題 毛細血管内における細胞接着の数値解析
3. 学会等名 第64回理論応用力学講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武石直樹
2. 発表標題 微小循環内の血球流れ下における細胞接着の数値解析
3. 学会等名 第30回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<http://naoki-takeishi.sakura.ne.jp/jp/home.html>

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
--	---------------------------	-----------------------	----