

令和 6 年 4 月 15 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K14017

研究課題名（和文）細胞骨格と細胞の協同的パターン形成と機能発現のアクティブマター物理学

研究課題名（英文）Active matter physics on pattern formation and its function of cytoskeleton and cells

研究代表者

多羅間 充輔（Tarama, Mitsusuke）

九州大学・理学研究院・助教

研究者番号：90756834

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：アクティブマターはその運動能の結果、さまざまなパターンを自己組織化する。その具体例は多くの生命現象に見出される。特に、自己組織化構造の機能発現は生命現象において重要な役割を担う。ミクロな生体分子である細胞骨格は細胞スケールの高次構造を自己組織化し力学機能を発現する。細胞は自身の細胞骨格構造の力学機能を制御することでマクロな運動を実現する。さらに、細胞間で運動や細胞骨格構造が協調し、より大きなスケールの生体組織の発生が正確に行われるなど、複雑な生命機能が発現する。本研究では、アクティブマター物理学の視点から、生命現象の背後に潜む構造形成メカニズムを理論的に研究した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では主に、細胞内における化学反応と力学とがどのように相互作用することで複雑な細胞運動が実現するのかを理論的に研究した。生化学反応と力学の結合は細胞運動において重要であるにも関わらずそれぞれがすでに十分複雑ゆえに未解明な点の多い領域であり、理論研究が進むことで実験研究が進むきっかけになるだろう。また、細胞骨格分子が他の分子と相互作用することで高次構造が自己組織化されるメカニズムを明らかにした。実験では分子的な操作によるミクロな制御とその結果実現するマクロな動態を観測することは可能であるが、その間の繋がりを突き詰めることは未だ困難であり、理論研究がその強力な助けになることを示すことができた。

研究成果の概要（英文）：Active matter organizes into various structures due to its motility. In particular, self-organized structures of active matter and their functions are of great importance for biological phenomena. Microscopic molecules such as actin cytoskeleton self-organize higher-order structures and produce mechanical force inside a cell; a cell migrates by controlling the mechanical function of cytoskeleton; and cells migrate collectively and cytoskeleton structure function in a cooperative manner, resulting in the emergence of complex biological functions. In this project, we investigated theoretically the mechanism underlying behind the structure formation in biological phenomena from the viewpoint of active matter physics.

研究分野：非線形非平衡物理学

キーワード：アクティブマター 細胞骨格 細胞運動 自己組織化 協同現象 フォースフリー

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

生物細胞の内部では細胞骨格が様々な高次構造を形成し、力生成の役割を担う。その結果、細胞の遊走や変形などの運動が実現する。より大きなスケールの生体組織では、細胞骨格が形成する構造の力学機能の結果、例えば組織の変形などが制御される。一方で、マイクロなスケールの細胞骨格そのものもモーターの運動能によりダイナミックに運動する。このように、外力の働かない状況においても、能動的に運動するものを総称してアクティブマターと呼ぶ。アクティブマターは自律運動の結果、様々な構造を形成する。作用反作用の法則により、アクティブマターが自発的に生成する力の総和はゼロになる。このフォースフリーの条件下で、細胞骨格や細胞、生体組織に見られる高次構造の自己組織化や力学機能発現などがどのように引き起こされるのかは自明なことではない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、生物における自己組織化構造の形成原理とその力学機能の発現メカニズムを、アクティブマター物理学の視点から解明することである。特に、細胞骨格と細胞が自己組織化する構造に着目する。

### 3. 研究の方法

上述の目的達成のために、物理モデルを構築し、数値計算による解析を行なった。一部の課題は、生物の実験を行なっている研究者との共同研究であり、実験観測結果と理論解析を合わせることで、実際の生物を用いた実験では解明が困難なメカニズムについて理論的な提案を行なった。

### 4. 研究成果

本研究課題で取り組んだ研究のうち、まとまった結果を得られた課題についていかに記す。

#### (1) アクチン細胞骨格の自己組織化構造の形成メカニズムの解明

ショウジョウバエ胚における気管の発生過程で、アクチン繊維が帯状に、サブマイクロメートル間隔で周期的に並ぶストライプ構造が形成し、気管の拡張を制御することが知られていた。これまで一様な分布からストライプ構造が形成するメカニズムが提案されていたが、共同研究者の実験でストライプ構造が形成される以前に数百ナノメートルスケールのクラスター構造が観測された。アクチン細胞骨格がこれらのクラスターやストライプ構造をどのように形成するのか、またクラスターからストライプへの構造転移がどのように実現するのかを明らかにするために、バネビーズモデルを応用した粗視化物理モデルを用いて、数値解析を行なった。その結果、実験でも確認されたアクチン繊維とその架橋分子であるアルファアクチニンとが相互作用することでクラスター構造が形成することがわかった。そこにミオシンモーター分子を加え、さらに力学的な異方性を仮定することで一方向に周期的に並んだストライプ構造を再現することに成功した。特に、パラメタを適切に選ぶことで、実験で観測されたこれらの構造と定量的にも一致するスケールの構造を再現することができた。また、クラスターからストライプへの構造変化も数値計算による結果と整合する実験結果が得られることが確認された。さらに実験で行なったいくつかの分子的な操作とそれにより実現した構造変化をある程度、数値計算でも再現することができたことで、それらの分子の構造形成における役割を明らかにした。特に、アクチン繊維とアルファアクチニン、ミオシンモーター分子とを混合した数値計算で現れたラビリンスパターンは、DAAM フォーミン分子の抑制により実験でも観察された。この結果はこの分子がアクチン細胞骨格のダイナミクスにおいて力学的な異方性を伝える分子メカニズムの重要な要素であることを示唆している。その詳細なメカニズムはより具体的なマイクロモデルによる解析が必要である。

#### (2) 細胞運動の実現と細胞集団が形成する構造の発現原理の解明

細胞運動において、細胞内部の生化学反応と力学とがどのように結合することで、マクロな細胞が運動するのかを、理論モデルを用いて研究した。細胞内生化学反応については先行研究で提案されていた反応拡散方程式を援用して、それを細胞の力学に対するフォースフリーの条件を

満たす粒子ベースのモデルと結合することで、マクロな細胞運動を実現した。これまで行っていたこの研究課題について、化学反応と力学との結合により運動性のほかその方向が変化することを明らかにし、細胞が基盤上に及ぼす牽引力を計測し、実際の細胞を用いた実験による観測結果との比較を行った。さらに、モデルを発展させて、細胞と環境との相互作用を散り入れることで、細胞が環境に適応して運動を変化するメカニズムについても研究を進めている。

また、このような細胞が集団で示す動的構造についても、理論研究を進めた。ニワトリ初期胚を用いた共同研究者の実験により中胚葉細胞が集団移動するときに動的な網目構造を形成することが発見された。実験観測から、中胚葉細胞は形を変形し、細胞同士が緩く接着することがわかった。この動的構造形成メカニズムを明らかにするために、これらの要素を取り入れた物理モデルを構築して、数値解析を行なった。その結果、細胞のアスペクト比がある一定以上で、細胞間接着が中程度の強さのときに網目構造が実現し、さらに細胞運動によりその構造が動的に変化することがわかった。ここまでは生化学反応などの細胞内の自由度は考慮しない簡略化を行っていたが、さらにこれらの要素をある程度単純化して取り入れたモデルを用いた解析も進めており、その場合でも網目構造が実現することを確認した。このような内部自由度があることで、さらに複雑な動的構造が現れることも確認しており、そのメカニズムの解析を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Sekine Sayaka, Tarama Mitsusuke, Wada Housei, Sami Mustafa M., Shibata Tatsuo, Hayashi Shigeo	4. 巻 15
2. 論文標題 Emergence of periodic circumferential actin cables from the anisotropic fusion of actin nanoclusters during tubulogenesis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 464
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-023-44684-z	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 Mitsusuke Tarama, Shibata Tatsuo	4. 巻 4
2. 論文標題 Pattern formation and the mechanics of a motor-driven filamentous system confined by rigid membranes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physical Review Research	6. 最初と最後の頁 43071
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1103/PhysRevResearch.4.043071	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 Mitsusuke Tarama, Kenji Mori, Ryoishi Yamamoto	4. 巻 10
2. 論文標題 Mechanochemical subcellular-element model of crawling cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 1046053
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcell.2022.1046053	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 2件/うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Mitsusuke Tarama
2. 発表標題 Dynamics and the mechanics of a motor-driven filamentous system confined by membranes
3. 学会等名 STATPHYS28（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mitsusuke Tarama, Sayaka Sekine, Tatsuo Shibata, and Shigeo Hayashi
2. 発表標題 Microphase separation of actin cytoskeleton during tubulogenesis
3. 学会等名 The 7th International Soft Matter Conference, ISMC2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mitsusuke Tarama
2. 発表標題 Dynamic meshwork structure formation of adhesive active cells
3. 学会等名 Advanced core-to-core network for the physics of self-organizing active matter kickoff meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 基盤上の細胞運動のメカノケミカルモデル
2. 発表標題 多羅間充輔
3. 学会等名 生体運動研究合同班会議 2024
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Mitsusuke Tarama
2. 発表標題 Microphase separation of actin cytoskeleton during tubulogenesis
3. 学会等名 Active Matter Workshop 2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Mitsusuke Tarama
2. 発表標題 Phase separation and self-organized structures of actin cytoskeleton
3. 学会等名 25th Anniversary Symposium of German-Japanese Joint Research Project on Nonequilibrium Statistical Physics Perspectives for Future Collaboration (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多羅間充輔
2. 発表標題 並行平板間の自己推進変形粒子の集団運動
3. 学会等名 日本物理学会2022年秋季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mitsusuke Tarama
2. 発表標題 Microphase separation and transition dynamics of self-organized structures of actin cytoskeleton during tubulogenesis
3. 学会等名 第60回 日本生物物理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多羅間充輔
2. 発表標題 Coarse-grained molecular dynamics approach to phase separation of actin cytoskeleton
3. 学会等名 第3回生体分子シミュレーション・モデリング研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多羅間充輔
2. 発表標題 細胞膜と相互作用するアクチン骨格の枯渇相と集積相
3. 学会等名 第11回分子モーター討論会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多羅間充輔
2. 発表標題 アクチン細胞骨格のミクロ相分離と構造転移
3. 学会等名 第10回ソフトマター研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mitsusuke Tarama
2. 発表標題 Dynamic network structure formation of mesoderm cells in early chick embryo
3. 学会等名 アクティブマター研究会 2023
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究協力者	内田 清薫  (Uchida Sayaka)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	多羅間 ソンヤ  (Tarama Sonja)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
ドイツ	Heinrich Heine University Dusseldorf	University of Potsdam		
英国	University of Warwick			