

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26800226

研究課題名(和文)細胞運動のゆらぎから探るロバストな細胞情報処理機構

研究課題名(英文)Robust mechanism of cellular information processing explored from fluctuation of cell movement

研究代表者

高木 拓明(TAKAGI, Hiroaki)

奈良県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：10444514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：細胞の自発的な運動(外部刺激非存在下でのランダムな運動)やゆらぎを軸とする視点から、細胞の情報処理機構を捉えるための基礎研究を行った。細胞性粘菌の野生型細胞と変異体細胞、およびマウスのT細胞や神経細胞において、細胞の自発的な運動の包括的な統計解析を実施し、その統計的特徴や適合する数理モデルの共通性を定量的に確認した。そこで得られた一般性のある結果を基に、外部刺激とその変化に対する細胞の柔軟な方向性運動の実現(細胞の情報処理出力)において、細胞の自発的な運動やゆらぎが積極的な役割を果たしているという描像を提案した。

研究成果の概要(英文)：We carried out basic researches to capture the mechanism of information processing of cells from the viewpoint of spontaneous movement (random movement without external stimulus) and fluctuation of cells. We performed comprehensive statistical analysis of spontaneous movement not only in wild-type and mutants of Dictyostelium cells, but also in wild-type mouse T cells and nerve cells. We quantitatively confirmed the common aspects in the statistical features and the applicable mathematical model. Based on the general results obtained there, we proposed a new scheme that spontaneous movement and fluctuation of cells play an active role in producing cellular flexible directional movement (the output of cellular information processing) against external stimulus and its change.

研究分野：生物物理学, 定量生物学

キーワード：細胞運動 自発性 細胞走性 時系列解析 数理モデル 細胞性粘菌

1. 研究開始当初の背景

(1) 細胞の方向性運動は、単細胞生物の食餌行動、多細胞生物の形態形成や免疫応答、癌の転移といった様々な生理現象に関わる基本的な機能である。細胞は、環境中に存在する外部刺激(化学物質の濃度勾配など)を感知し、それに伴う情報処理の出力として方向性運動を実現する。ただし、細胞の方向性運動に関するそれまでの研究では、細胞は外部刺激によって駆動される存在という、受動的な捉え方が主であった。しかしながら、近年の1細胞計測研究の進展と共に、外部刺激がない状態でも現れる細胞の自発的なランダム運動に注目が集まり、従来の視点とは異なる、細胞の能動的な運動やゆらぎの機構およびその機能的意義について明らかにすべきという問題意識が国内外で高まっていた。

(2) 筆者は、実験研究グループとの協働研究を通じて、細胞運動のモデル生物である細胞性粘菌の自発的な運動について、1細胞計測データの包括的な統計解析法を整備した上で、その解析結果に基づいた定量的な数理モデルの同定に成功していた。それによって、発生過程に伴う細胞の運動様式の変化(異常拡散の度合いなど)を包括的に捉えられると共に、細胞の行動戦略上の機能的意義を議論出来るようになった。また、細胞性粘菌の走電性運動(一定の直流電場の印加に対して細胞が示す方向性運動)において、電場強度に対する走電性効率の定量的評価に成功していた。その上で、細胞の自発的な運動の数理モデルに走電性運動の方向性バイアス項を加えることにより、走電性運動の統計的特性をゆらぎの度合いまで含めて定量的に再現することに成功していた。

2. 研究の目的

細胞は外部刺激がない状態でもそれ自身でゆらぐシステムであることから、細胞の方向性運動とその情報処理機構、機能的意義を、1細胞レベルでの細胞の自発的な運動やゆらぎを軸とする視点から捉え返すことが必要である。それは、従来の研究における、外部刺激で駆動される受動的な細胞描像ではなく、細胞の内部要因(自発的な運動)と外部要因(外部刺激への応答)とが相俟って細胞の方向性運動が実現されるという、より能動的な細胞描像の妥当性を検証することである。

その為に、1細胞計測データに基づいた細胞の自発的な運動と数理モデルの一般性の検証を基礎として、細胞の走化性運動(特定の化学物質の濃度勾配に対して細胞が示す方向性運動)における細胞情報処理と細胞運動との整合性、および細胞間相互作用によって自己組織的に実現される細胞集団の形態形成の機構まで理論的に解明することを目指す。細胞内在的な能動性や確率性が存在することで、環境変化に対する1細胞レベルでの柔

軟な情報処理が可能となるのか?また、個々の細胞のゆらぎと細胞間の相互作用ダイナミクスがいかに交錯することで、細胞集団としての安定性や多様性が実現されるのか?こうした主題の解明に挑戦する。

3. 研究の方法

本研究は、細胞の自発的な運動に着目し、細胞の確率的かつ柔軟な情報処理機構を理論研究から明らかにする為に、細胞性粘菌を主要な対象系として以下のように実施する。

(1)細胞の自発的な運動ダイナミクスに振動性・興奮性を取り入れた、より一般性の高い細胞運動の数理モデルを構築し、変異体細胞の運動実験との整合性を検証する。さらに、協働研究によって、異なる細胞種での自発的な運動の統計解析および数理モデルの妥当性の検証を行い、その機能的類似点・相違点を明らかにすることで、結果の一般性を検証する。

(2)細胞の走化性運動において、関与するシグナル伝達分子ネットワークの知見に基づいた入力応答や適応の機構と細胞運動との整合性、細胞システムとしてのロバストネス(頑強性)を理論的に解明する。

(3)細胞運動と走化性情報処理の整合性を基礎に、細胞の走化性運動に基づく細胞集団での形態形成において、個々の細胞の入力応答・適応・運動の数理モデルと、細胞集団での反応拡散系的な数理モデルの間の整合性やその破れ方を理論的に解明する。

4. 研究成果

(1)細胞性粘菌の変異体細胞における自発的な運動の統計解析と数理モデルの同定:細胞運動に関わるシグナル伝達分子の機能および数理モデルとの関係性を理解することは重要である。そこで協働研究により、細胞運動やシグナル伝達に異常のある複数種の変異体細胞における自発的な運動の1細胞計測データを取得し、統計解析を実施した。その結果、cGMPの情報伝達経路に阻害のある細胞では、野生型では見られなかった運動様式、即ち細胞前方で左右交互に歩を進めるような振動的な運動が現れ、その周期が細胞内cGMP濃度に依存して変化する可能性を見出した。さらに、野生型細胞の自発的な運動の数理モデルである一般化ランジュバン型モデルの自然な拡張で、変異体細胞の自発的な運動が再現できることも計算機シミュレーション及び理論解析により確認した。振動的な運動は、細胞極性形成に関わるシグナル伝達分子の時空間動態と細胞運動との関連を理解する上でも示唆的な発見である。

(2)マウスのT細胞における自発的な運動の統計解析と運動様式の同定:

細胞性粘菌の自発的な運動で見出された結果が、他の細胞種の自発的な運動においても成り立つかを検証することは、細胞運動の機構および機能的意義の一般性を探る上で重要である。そこで協働研究により、*in vitro* の 2 次元環境におけるマウスの T 細胞の自発的な運動の 1 細胞計測データを取得し、細胞性粘菌の研究で整備した一連の統計解析法を適用した。その結果、T 細胞の運動様式は、運動能が高い状態と低い状態、及びそれらの間を遷移する状態とに分類されることを新たに見出した。そして、運動能が高い状態は、細胞性粘菌の運動様式と複数の特徴を共有しており、同様のモデルで記述可能であることが支持された。

また、2 次元環境における細胞運動だけでなく、生理的条件に近い 3 次元環境における細胞運動の計測データに対しても、同様な統計解析を行った。その結果、3 次元運動では 2 次元運動の時よりもヘテロ性が少なく、直進的な運動の時定数が短くなる等の特徴と共に、細胞性粘菌の運動様式との共通性がここでも明らかとなり、同様の数理モデルで記述可能であることが支持された。さらに、野生型の細胞に加えて、ミオシン II など特定の分子機能を薬剤で阻害した細胞運動の統計解析も併せて実施した。その結果、阻害剤の効果は加法的に作用して細胞運動を抑制していることが定量的に明らかになった。これらは、免疫細胞の運動の分子機構および生理的意義を探る上で重要な知見である。

(3) マウスの神経細胞における自発的な運動の統計解析と運動様式の同定：

細胞性粘菌の自発的な運動で見出された結果が、他の細胞種においても成り立つかの検証の一環として、協働研究により、マウスの神経細胞の自発運動および方向性運動の 1 細胞計測データを取得して、同様に統計解析を実施した。その際には、細胞重心軌跡に対する従来の統計解析法に加えて、新たに角度統計学的な解析法も導入し、*in vivo* で神経軸索からの距離や方向、刺激の有無に依存して、細胞が運動を特定方向にバイアスさせているか否かの定量的評価を可能にした。これにより、細胞性粘菌、マウスの T 細胞に加えて、神経細胞においても自発運動の運動様式、およびその機能を定量的に評価することが可能となった。

(4) インフルエンザウィルスの運動の統計解析と運動様式の同定：

細胞運動の統計解析に用いて来た一連の手法は、細胞表面に結合して運動するインフルエンザウィルスの動態解析にも有用である。そこで協働研究により、C 型インフルエンザウィルスの *in vitro* 運動系における 1 ウィルス計測データを取得し、同様に運動解析を実施した。その結果、A 型インフルエンザウィルスとは異なり、直進性の高い特徴的な運動

様式を持つことを確認した。これは、インフルエンザウィルスの感染能と運動様式との関係の検証に向けた意義ある進展である。

(5) 定量生物学、理論生物学の教科書の分担執筆：

本研究の内容を踏まえ、教科書「定量生物学」および「細胞の理論生物学」の 2 冊について分担執筆を行った。生物におけるゆらぎの意義や細胞運動、細胞情報処理に関する章を担当し、標準的な内容と共に、細胞システムの階層性をつなぐ物理学的理解や先端的なテーマの紹介、および実践的な解析法の解説など、双方ともに類書にない特徴的内容となっており、出版の意義は大きいと言える。平成 30 年度に出版予定である。

研究対象を複数の細胞種に広げ、結果の一般性や機能的意義を定量的に検証することは本研究の一つの柱である。今回、上記(1)～(4)のように、細胞性粘菌だけでなく、マウスの T 細胞や神経細胞、加えてインフルエンザウィルスの運動動態についても解析を展開することが出来た。これは当初の想定を超えた広がりであり、その結果として、筆者の統計解析の方法論および自発的な運動を軸とする描像の一般性を補強する新たな知見が得られた。今後はそれを土台としつつ、残された目標課題の達成に向けてさらに研究を進める予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Tatsuya Sakai, Hiroaki Takagi, Yasushi Muraki and Mineki Saito, "Unique directional motility of influenza C virus controlled by its filamentous morphology and short-range motions", *Journal of Virology*, 査読有り, 92(2), 2018, e01522-17

DOI:10.1128/JVI.01522-17

〔学会発表〕(計 7 件)

高木 拓明, "異なる細胞種間での自発運動の比較解析", 定量生物学の会第八回年会, 2017.

高木 拓明, "Spontaneous cell migration dynamics in 2D and 3D environment", 第 54 回日本生物物理学会年会, 2016.

Hiroaki Takagi, "Spontaneous cell migration dynamics, in different species, in different dimensions", NIG International Symposium -Japan Q-bio Week-, 2016.

高木 拓明, "Common aspects of spontaneous cell migration dynamics in different species", 第 53 回日本生物物理学会年会, 2015.

高木 拓明, “細胞の自発的運動に見られる種間共通性と差異”, 定量生物学の会第七回年会, 2015.

高木 拓明, 片貝 智哉, 木梨 達雄, “T細胞の自発運動の解析”, 第 52 回日本生物物理学会年会, 2014.

Hiroaki Takagi, “Spontaneous cell migration and its relevance to cellular stochastic sensing mechanism”, The joint annual meeting of the Japanese society for mathematical biology and the society for mathematical biology, 2014.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.naramed-u.ac.jp/~physc/index-ht.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高木 拓明 (TAKAGI, Hiroaki)

奈良県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：10444514