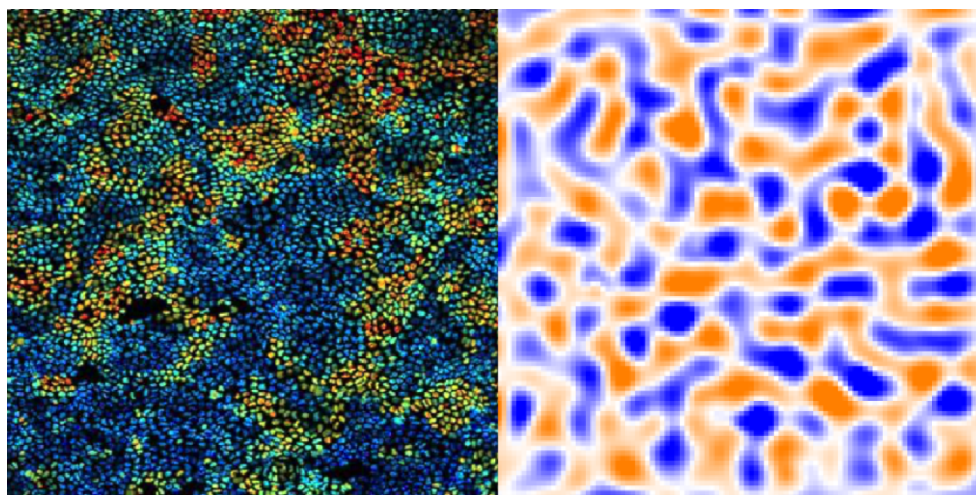


## 細胞集団による波パターン形成の新理論を発表 —力学-生化学相互作用による集団の振る舞い—

### 概要

京都大学大学院生命科学研究科 日野直也 特定助教、同医学研究科 平島剛志 講師らの研究グループは、Institute of Science and Technology Austria（オーストリア）の Daniel Boockock 博士課程学生、Edouard Hannezo 教授らのグループと共同で、細胞集団運動時に見られる細胞密度や分子活性状態が織りなす波状の時空間パターン形成を説明する新しい理論を提唱しました。細胞集団が創り出す時空間パターンは生命科学のみならず非平衡物理学などの他分野でも広く関心を集めています。しかし、パターン形成における細胞の力学と細胞内の生化学反応との統合的・定量的理解は不十分でした。本研究では細胞が生み出す機械的な力や分子活性の測定・操作技術を用いて定量的なデータを取得し、数理モデルを構築しました。数理解析により、複雑な時空間パターンを生み出す条件やパターンを特徴づける量を導出しました。さらに、細胞集団で観察される分子活性の時空間パターンが、細胞集団運動の促進に最適化されていることを理論的に提唱しました。本成果は、細胞に限らず能動的に運動する仕掛けを持つ物体集団の複雑流体現象の理解に寄与することが期待されます。本成果は、2020年9月29日に英国の国際学術誌「Nature Physics」にオンライン掲載されました。



## 1. 背景

細胞は、機械的な力を受け、エネルギーを消費し能動的に運動する「生き物らしい」性質を備えています。臓器がどのようにできるのか、怪我がどのように治るのか、といった私たちの体の中で起きる様々な生命現象は、細胞が集団として発揮する複雑な性質に依拠します。細胞集団が創り出す特徴的な運動の時空間パターンは、生命科学のみならず非平衡物理学など分野を越えて広く関心を集めています。以前私たちは、様々な細胞機能を制御する『細胞外シグナル調節キナーゼ (Extracellular signal-regulated kinase、以下 ERK と略します)』の活性が細胞同士の引っ張り合いを介して細胞間を伝播し、波のようなパターンを形成することで細胞集団での協調的な運動が実現されることを明らかにしました (2020, Hino *et al.*, *Developmental Cell*)。しかし、その定量的な理解は不十分でした。そこで私たちは、細胞同士の引っ張り合いなどの力学と ERK シグナル経路を基軸とする生化学の連成システムに焦点を当て、協調的な集団運動を生み出す制御システムを再現・予測する数理モデルの創出に取り組みました。本プロジェクトでは、京都大学 SPIRITS の支援を受け (プロジェクト名: 細胞集団運動の統合的理解に向けたメカノバイオロジー研究の国際共同ネットワーク構築)、理論物理学を専門とする Edouard Hannezo 教授らのグループ (Institute of Science and Technology Austria、オーストリア) と協働し、研究を推し進めました。

## 2. 研究手法・成果

本研究では、細胞内の ERK 活性を可視化することのできるバイオセンサーや ERK 活性を操作できる光遺伝学技術を用いて、細胞集団運動時の細胞形態や力、ERK 活性など複数を測定・操作し、それらの相関を定量的に解析しました。特に、①細胞に伸展刺激を負荷した場合の ERK 活性動態、②ERK を活性化させた場合の細胞形態変化、③ERK を活性化させた場合に細胞が基質に対して作用させる機械的な力の定量データを得ました。得られた実験結果をもとに数理モデルを構築し、数理解析を通して ERK 活性の複雑な時空間パターンを特徴づける量を導出しました。また、定量データを用いて数理モデルのパラメーターを算出し、このパラメーターを用いることで細胞密度や ERK 分子活性の時空間パターンをコンピュータ上で再現することに成功しました。さらに、実際の細胞集団で観察される分子活性の時空間パターンが、集団細胞運動の促進に最適化されていることを理論的に提唱しました。本研究成果は、力学-生化学の連成作用を中心に据えた新たな多細胞動態メカノバイオロジー研究の基盤となることが期待されます。

## 3. 波及効果、今後の予定

能動的に運動する物体 (アクティブマター) が群をなして生み出す協同現象は、分子からヒトを含む動物個体まで多階層にまたがり、物理学や化学、工学などの分野で盛んに研究が進められています。本研究は細胞集団が生み出す豊かなダイナミクスとその原理を示したものであり、他分野の基礎的な問題の解決につながることを期待されます。

また、ERK 活性は臓器のかたち作りや腫瘍形成、創傷治癒など医療にも深く関与する重要なタンパク質です。今後、力学-生化学連成に基づく多細胞の協同現象の解明を進めることで、疾患の理解や新たな治療法の開発に役立つ基礎知見を積み上げる予定です。

## 4. 研究プロジェクトについて

日本学術振興会 科学研究費 (17J02107)、科学技術振興機構 (PRESTO JPMJPR1949)、京都大学 SPIRITS 2018、オーストリア科学基金 (P31639)、欧州研究会議 (851288) らの支援を受けて実施されました。Institute

of Science and Technology Austria (IST Austria、オーストリア)との共同研究です。

#### <研究者のコメント>

本研究は 2018 年から共同研究者と議論を重ねて少しずつ進めてきました。論文として成果報告することができ大きな喜びを感じています。また、度重なるやりとりの中で、『実験結果に基づいて数理モデルを考え、解析の結果を互いに検証し、新たに実験を行う』という循環をチームで達成できたことが、論文発表とは別の大きな収穫でした。

#### <論文タイトルと著者>

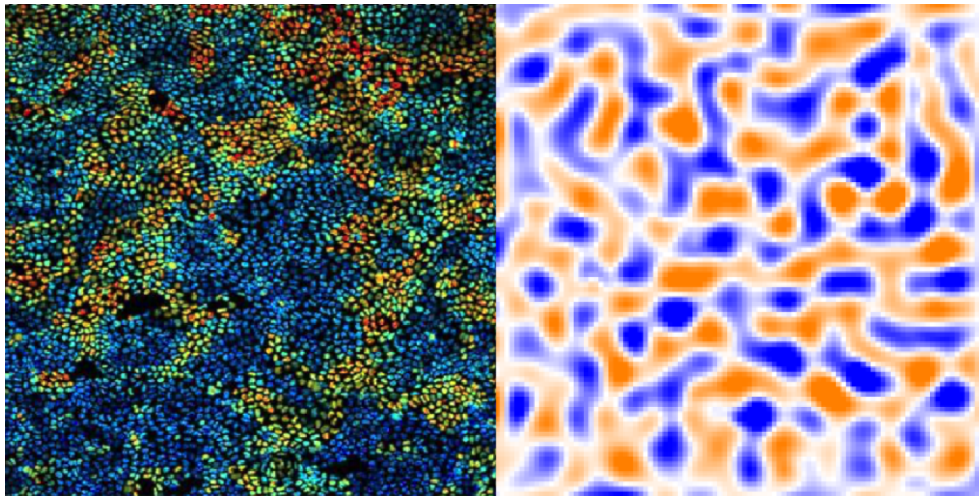
タイトル：Theory of mechanochemical patterning and optimal migration in cell monolayers (単層細胞集団における力学-生化学連成に基づくパターン形成と最適な集団運動に関する理論)

著者：Daniel Boockch#, Naoya Hino#, Natalia Ruzickova, Tsuyoshi Hirashima\* and Edouard Hannezo\*

#は共同筆頭著者、\*は共同責任著者

掲載誌：Nature Physics DOI：10.1038/s41567-020-01037-7

#### <参考図表>



図：細胞集団における分子活性の波紋（左は実験観察、右はモデルのシミュレーション）。