

論文の内容の要旨

論文題目 生命システムにおける形と集団運動:

アクティブフィラメント複合体と細胞組織

Shape and collective motion in biological systems:

active filament complexes and three-dimensional tissues

氏名 野口 裕信

1 はじめに(本論文1章)

鳥や魚の群れから組織内細胞, バイオフィラメントに至る広い長さスケールにおいて観察される集団運動は, 個体が外部からエネルギーを得て変換し自己駆動する一方で, 他個体と相互作用をしながら全体の構造を形成している. このような個体をアクティブマターと呼び, 近年盛んに研究がなされている. これまでのアクティブマターの集団現象研究は個別の生物現象を普遍的な枠組みに乗せるために構成粒子として単純化された粒子の形状を中心に扱ってきた. そして様々な生物現象を対称性で分類し, 系に普遍的な特徴を抽出することで成功を収めてきた.

一方, 生物はあらゆる階層で特徴的なかたちを有している. 例えばバイオフィラメントは架橋たんぱく質と結合することで棒状ではなく枝状構造を取る. そのかたちが自身の運動に制限を与え, 結果としてより高次の階層へ独特な影響を及ぼすことがある. だがそのメカニズムはまだ十分に理解されていない. その理解への第一歩として, 本研究では複雑な形状をした構成粒子が集団として生み出す興味深い現象について解析する. そして新しく現れた集団動態の詳細

細やこれまで知られていた現象との比較を行う。具体的な題材として、細胞内バイオフィラメントと3次元細胞組織を扱った。

2 アクティブフィラメント複合体の集団ダイナミクス(本論文2章)

モデリング:細胞内ではバイオフィラメントが複雑な形状をしている様子がしばしば観察されている。その複雑な形状が集団動態としてどのような効果を生み出しうるのかを理解するために2本のバイオフィラメントがV字型に結合した構成物をアクティブフィラメント複合体(AFC)と名付け、その集団動態を調査した。形状(V字の角度)はパラメータによって決定される。構成粒子の形状とその集団動態の関係性を調査した。

観察された集団動態:形状パラメータの違いによってバイオフィラメントの集団動態としてこれまで報告されていた **globally ferromagnetic** 相, **locally nematic** 相, **disorder** 相といった動態以外に新たに **moving smectic** 相と名付けた特徴的な密度帯が観察された。そこで我々はなぜ今回導入した形状がその動態を生み出すのかを理解するために、運動の軌跡・配向の様子・重なりやすさの安定性といった多角的な視点から解析を実施した。

統計的解析:本論文で初めて見出された **moving smectic** 相では AFC は配向したままラメラ構造を形成し、構造を保ったまま一方へ移動しているように見える。しかし我々はノイズを除外すると全運動量が保存する運動方程式を採用している。そのため AFC が集団で一方に進むようにはなりえないはずである。ところがノイズゼロの極限でさえ同様の振る舞いが見られた。この一見矛盾するような集団現象全体の様子を明らかにするため、AFC 個々の運動の様子を統計的に解析した。その結果、少数の AFC が密度帯の進む方向と異なる方向へ高速に移動するために残りの大多数がラメラ構造をもって一方に運動することができていることがわかった。その他の動態も2体相互作用の数値的な解析から配向が遠方へ伝搬しうるかにより秩序が全体に行き渡るか局所的にしか起こらないかが決まっていることが判明した。

考察:本研究で複雑な形状を考慮して初めて現れるパターンが存在することが明らかになった。このことは紡錘体などのより複雑な形状をしている細胞内構成物の動態を理解するための基礎づけと位置付けられる。ただ今回新たに発見した **moving smectic** 相は実際の生命現象としては未だ報告されていない。しかしバイオフィラメントの集団現象ではその操作技術と観察技術が急速に発展している。理論の検証や応用のために本研究が導入した複雑な形状をもつバイオフィラメントを作成することも現実味を帯びてきている。

3 3次元細胞組織の集団動態と配置換え転移(本論文3~4章)

研究の背景:組織を構成する細胞はその表現型ごとにたんぱく質の発現状態が異なり,結果として細胞特有の最適形状が異なっている.その最適形状の違いによって,組織内で細胞間配置換えが頻発する状態とそうでない状態に変化する配置換え転移が存在することが知られていた.これまで2次元の平面様組織に関してのみその転移の特徴は解析されてきたが,3次元的に配置された細胞から成る組織の配置換え転移に関しては不明であった.本研究では3次元組織に関する配置換え転移が起こるかどうかなという問題に取り組み,細胞組織の静的・動的振る舞いについて解析を行った.

集団運動のモデリングと観察結果:まずは動的な解析として,細胞組織を密集するアクティブマター細胞集団の確率動学としてモデル化し,自己推進速度と形状エネルギー汎関数の最適表面積参照値によってどのような振る舞いが観察されるかを調査した.すると,あるパラメータ領域を境にして,組織内細胞の運動能が *diffusive* なものと *sub-diffusive* なものに変化する様子が見られた.

ジャミング転移との類似性:両者の振る舞いを分けるパラメータ平面付近の特徴を調査してゆくと, *sub-diffusive* なパラメータ領域では細胞の配置が変化しない *caging* と呼ばれる状態が観察・定量化できた.他方転移点近傍の *diffusive* なパラメータ領域では *dynamic heterogeneity* と呼ばれる細胞の運動能が空間的に不均一に存在している状態も観察された.これらは組織の *diffusive/sub-diffusive* 状態遷移がガラス物質のジャミング転移と類似しているということを示している.

細胞の形状と集団動態の関係:ケルビン問題とは「等体積のシャボン玉を詰めて空間分割するとき,どんな並べ方をすればシャボン玉の表面積が最小値をとるか」という幾何学的な問題である.すべての多面体形状が同一の場合,正8面体の角を全ての辺の長さが等しくなるように切り落とした14面体(ケルビン多面体,ケルビン14面体,切頂8面体などとも呼ばれる)がその答えとなる.集団動態の *diffusive/sub-diffusive* 転移を引き起こす最適表面積参照値の臨界値はケルビン14面体の参照値とは一致せずそれよりもやや大きい.統計解析の結果 *sub-diffusive* な集団運動を示す細胞の形状はケルビン14面体のように2つの異なる多角形を表面に持たず,全ての面が平均的に同じ面積値をとるより等方的な形状をしていることが明らかになった.

配置換え転移のエネルギー評価:これまでみた集団運動の転移を引き起こすのに形状エネルギー汎関数が重要な役割をはたしている.その性質を知るために,細胞の配置換えに必要な形状エネルギー汎関数の変化量分布を定量化した.この分布を計測するために先行研究では2次元組織の解析に Cellular Vertex Model (CVM)と呼ばれる細胞頂点の移動を扱うモ

デルが採用されたが、3次元組織の解析を行うのに CVM を採用すると自由度が大変大きくなってしまふ。そこで本研究では代替的に細胞頂点ではなく細胞自体の運動を考慮し細胞の形状はポロノイ図で近似する Self-Propelled Voronoi Model (SPVM)を採用した。これにより自由度の数を細胞数に抑えたまま配置換えエネルギーを計測することが可能になった。

配置換えエネルギーの従うスケーリング:配置換えエネルギーが有限の値を取って組織の運動能を抑制するか否かは、形状エネルギー汎関数内のパラメータである最適表面積参照値が決定的な役割を果たす。実際に配置換えエネルギーが有限になる転移を引き起こす面積参照値はケルビン14面体のものよりわずかに大きい。2次元の細胞組織の配置換え転移でも同様に最適配置である正六角形の値より大きい形状パラメータ値で転移が起こっていて、両者の結果は類似している。そこで配置換えエネルギーとパラメータの組が従うスケーリング関係式を調査した。すると3次元組織が従うスケーリング関係式は2次元のものと同一の臨界指数でよくフィッティングできることが判明した。2次元系と3次元系で臨界指数が同じになる現象は物理系のジャミング転移でも同様に観察されている。

考察:本研究では均質な物性をもつ細胞で構成される理想的な組織について調査し、2種類の集団運動の転移と細胞形状の関係を見出すことに成功した。さらにその転移が静的・動的両面でガラス物質のジャミング転移と類似していることも明らかになった。本研究の結果と照らし合わせて、今後は明らかになった細胞組織の形状と集団動態の関係から、発生やがん転移に見られる異常な細胞を検出する方法の開発が待たれる。

4 おわりに(本論文5章)

本論文で扱った2例での複雑な形状を導入した結果をまとめると、2章では細胞内構成物が生み出し得る新規なパターン形成とその発生原理が見出された。3~4章では細胞組織が理想的な条件のもとで *diffusive/sub-diffusive* な集団運動を示すという基本的な性質を細胞の形状と関連付けて理解することができた。2例ともに実験による検証が可能であるという特徴も保持している。

生命現象を理解するためには今後より複雑な形状の効果を考察する必要がある。本研究はそのために V 字型や凸多面体といったまだ比較的単純な形状を考察することで今後の発展のための基礎的な理解を広げることになった。