

A02-003 小さな反応拡散系における秩序形成から生物の機能へ

千葉大学大学院理学研究科 櫻井建成
千葉大学大学院理学研究科 北畑裕之
東京大学大学院総合文化研究科 澤井哲
明治大学理工学部 石原秀至

本研究課題では、シンプルでありながら多様な実験系が構築できる細胞レベルの微小領域での実験系を発展させ、ゆらぎによって対称性が破れることで生まれるアメーバ細胞運動の非自明動態の理解と自己組織化を用いた再構成系の実現を目指し、更には、反応拡散系で記述できる伝搬波と界面変形を伴ったアクティブマターの相互依存生から生み出される動的秩序形成とそれに由来する生物機能の普遍的性質の解明を目的としている。その目的達成のため本年度は、(1) 粘菌細胞で発現を誘導する精製系の開発、(2) 多核単細胞生物（真正粘菌）における細胞質分裂の発見、(3) 活性タンパク質存在下での拡散現象と凝集現象を理解するための数理モデルの提案、(4) 細胞集団の挙動の理解のための連続モデルの提案、を行った。

(1) 細胞性粘菌で発現を誘導する精製系の開発

真核細胞の形質膜の変形は、多くの場合、ホスファチジルイノシトールとアクチンの協調したダイナミクスによって誘起され、非平衡系のパターン現象とアクティブマターとしての性質を兼ね備えた系としての特徴づけが待たれている。昨年度までに、リポソーム上で各種のホスファチジルイノシトールを検出する蛍光測定プローブの性能評価の結果を受け、本年度は PI3 キナーゼの精製に取り組んだ。精製タグ、発現誘導系、発現細胞種について検討を行い、ドキシサイクリンを用いて粘菌細胞で発現誘導する精製系を開発し、PI3 キナーゼのキナーゼドメイン並びに、キナーゼドメインと Ras 結合ドメインを精製することに成功し、収量の向上を検討した。

(2) 多核単細胞生物（真正粘菌）における細胞質分裂

多くの細胞では、核分裂を伴わない細胞質分裂が知られている。例えば、ミヨシン阻害剤を与えられた細胞性粘菌やケラトサイトでは、細胞が基質に接着したときに感じる応力による自発的な細胞骨格の局在に起因した細胞質分裂が起こる。今回図 1 に示すように、多核単細胞生物である真正粘菌においても、同様の細胞質分裂を初めて発見した。これらの現象は、細胞の動態と細胞機能の 1 つである細胞質分裂の本質的理解に繋がる可能性がある。来年度は細胞質分裂時の応力の測定やその結果をもとにした数理モデルの構築を行い、細胞質分裂の普遍的な理解を目指す。

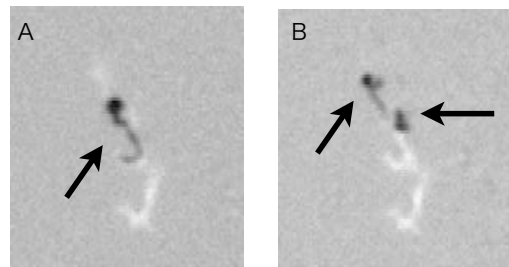


図 1. A : 細胞の分裂前、B : 分裂後

(3) 活性タンパク質存在下での拡散現象と凝集現象を理解するための数理モデル

生体内には様々な機能を担う活性タンパク質が多数存在するが、それらは生体内の拡散現象に大きく寄与することが実験的に見出されてきている。そのような活性タンパク質存在下

での拡散現象を取り扱う枠組みのひとつとして、生体膜・細胞質をそれぞれ2次元・3次元ストークス流体、活性タンパク質の周期的な形態変化を力の双極子とみなす数理モデルが Mikhailov と Kapral によって提案された。そこで、その数理モデルを基に、複数の活性タンパク質が協同的に引き起こす生体膜上2次元の拡散現象を考察した。生体膜上に脂質ラフトと呼ばれる、活性タンパク質が局在した構造が存在することが知られている。そこで、円形状の脂質ラフトを考え、トレーサー粒子分布のダイナミクスを議論した。まず、数値計算によって、脂質ラフトの内部にトレーサー粒子が凝集することを数値的に示した。そして、この凝集現象は、移流速度の一般的な性質によって説明できることを明らかにした(1)。

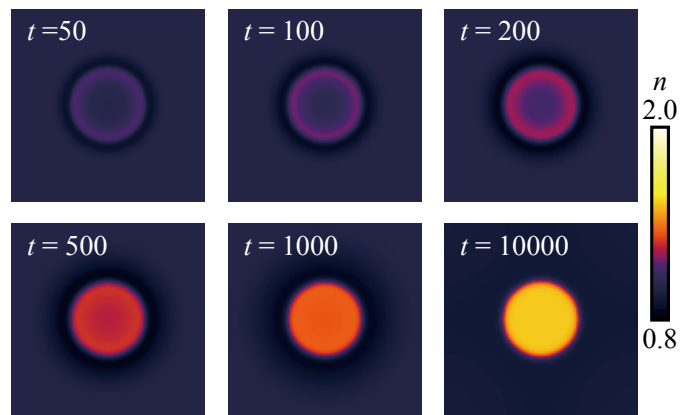


図 1 . 円形状に活性タンパク質が分布しているときの、トレーサー粒子の分布の時間変化[1]。一様に分布していたトレーサー粒子は、ラフト内に掃き集められる。

(4) 細胞集団の挙動の理解のための連続モデル

細胞集団の挙動を表す連続体モデルの構築を行った。細胞集団では、細胞同士が互いに力を及ぼし合い、形態の変形が起こる（弾性的変形）。また、同時に、細胞の相互の位置が入れ替わる（塑性変形）ので、長い時間スケールで見ると流体的な挙動を示すことも多くの研究で分かっている。このことから、Maxwell モデル（もしくは Jefferys モデル）に近いモデル化が可能と考えられるが、細胞の性質とどう関係するかは、マクロな現象論モデルからは分からない。上皮系でよく用いられる、細胞の挙動を表す Cell Vertex Model をマイクロモデルとして、我々は細胞形態を内部自由度としてもつ連続体モデルを構築した(2)。このモデルで単純な場合を考えると、期待どおり Maxwell モデル的な挙動を示す非線形方程式が得られた。さらに、そのパラメーターは、細胞の力学的性質と関連づけられた（図 2）。また、アクティブゲル理論と同様に、アクティビティをエントロピー生成率に加えることで、恒常的な細胞運動を引き起こすことも示せた。本モデルは高分子溶体と液晶流体に近い構造をもつことから、今後新しいソフト（アクティブ）マタークラスを記述するため、本モデルの改良を試みる。

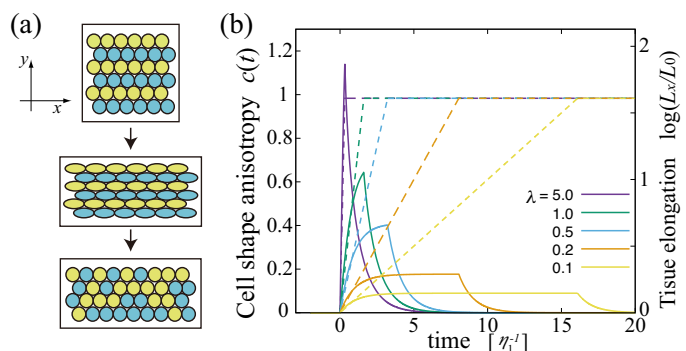


図 3 . 細胞の力学的特性

参考文献：

- (1) Y. Koyano, H. Kitahata, and A. S. Mikhailov, *Phys. Rev. E* **94**, 022416 (2016).
- (2) S. Ishihara, P. Marcq, K. Sugimura, submitted ([arXiv1611:05707](https://arxiv.org/abs/1611.05707))