

令和元年度 未来研究ラボシステム 研究成果報告書

研究種目：共同研究

研究期間：令和元年 10 月～令和 3 年 3 月

研究課題名：計算力学・実験の融合による細胞集団運動の力学解析

ラボ長

所属：機能創成専攻 生体工学領域

氏名：松永大樹

研究成果：

【 研究目的 】

細胞は細胞骨格と呼ばれる構造によりその形状を支え、それと同時に硬さなど周囲の力学環境のセンシングし自身の振る舞いを決定している。例えば培養されている基盤の硬さによって幹細胞の分化が変化する現象 [Engler *et al.*, 2006, *Cell*] や、異常張力を感知した場合に細胞がアポトーシスを起こす現象 [Chen *et al.*, 1997, *Science*] などが知られている。細胞が如何に収縮力を発揮し周囲環境をセンシングしているかを理解することは重要な課題であり、力学から細胞の振る舞いを説明するこの研究分野をメカノバイオロジーと呼ぶ。研究代表者が所属する研究室(機能創成専攻・出口研究室)では、これまでにシワ基盤による細胞収縮力計測法の確立に成功した [図 1(a)参照; Fukuda *et al.*, 2017, *Dev. Growth Differ.* 等]。テーブルクロスにシワが寄るように細胞の収縮力により基盤表面にシワが発生し、シワの大きさと収縮力の相関から力の強さを定性的に計測できる。この手法を用いると広く普及している牽引力顕微鏡 (traction force microscopy) に比して、蛍光顕微鏡を使う必要がなく、また作業手順が簡便であるため高いスループット性を備えた計測を実施できる一方、収縮力を定性的にしか測定できないという欠点を有している。そこで本研究プログラムでは第一にシワの力学解析を通してシワと細胞の収縮力の機械的因果を明らかにすることを目的とする。また第二に細胞とシワの相互作用によって生じる多細胞の集団運動のダイナミクスを明らかにする。

なお研究代表者と共同研究者の Amin Doostmohammadi 博士は本学の「2019 年度・国際共同研究促進プログラム」にも採択され、博士は本学・特任助教 (クロスアポイントメント) として 2019 年 7-12 月に本学に在籍し共同研究を実施した。

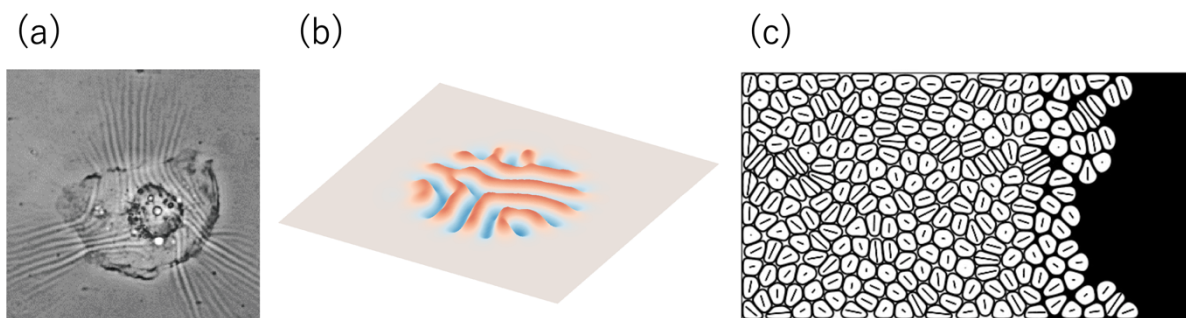


図 1. (a) 細胞と細胞発生力により生じる基盤上のシワ構造. (b) 数値計算により得られたシワの凹凸形状. 基盤表面に円状かつ等方的な収縮力を仮定した. (c) フェイズフィールドモデルによる細胞集団運動のシミュレーション.

【 研究結果 】

初年度（令和元年度）は細胞の発生力とシワ形状の相関を明らかにするため，発生力に基づくシワ形成の計算力学解析を行った（図 1(b)）．先行研究 [Stoop *et al.*, 2015] では弾性体に張力・内外圧力差などが負荷されたときにどのようなシワのパターンを生じるか数値計算（Swift-Hohenberg 方程式に基づく）と実験により示されている．本研究では先行研究の数値計算手法を参考にし，基盤に円状かつ等方的な収縮力を仮定し計算を行ったところ細胞の収縮時に見られるシワのパターンと似た凹凸形状を再現することに成功した（図 1(b)）．

来年度以降の計画としては第一に，この計算力学モデルを用いることによりシワの状態と応力分布について物理的な相関を明らかにする．第二にシワと細胞の相互作用による多体運動・集団運動についてそのダイナミクスを明らかにする．具体的にはこれまでに開発したフェーズフィールド法を用いた細胞の集団運動モデル（図 1(c)）にシワの力学を組み込み，実験系で見られる集団運動を計算モデルで再現することを目指す．

【 セミナーの開催（その他の活動） 】

前述の通り，共同研究者の Amin Doostmohammadi 博士は国際共同研究促進プログラムにも採択され，本学の特任助教として在籍（2019 年 7 月-12 月）し研究活動を行った他，以下のレクチャーシリーズを開催した（開催場所：基礎工学研究棟 B 棟 204 棟）．

■ 第 1 回 “Active Fluid Mechanics” – 2019 年 12 月 2 日（月）13:00-14:30

■ 第 2 回 “Topology in Biology” – 2019 年 12 月 9 日（月）13:00-14:30

■ 第 3 回 “Collective Cell Mechanics” – 2019 年 12 月 16 日（月）13:00-14:30

参加人数はどの回も 30-40 名に達し，学部生から研究科の教授，また他大学からも聴講者が参加するなど盛況であった．

【 備考：出張のキャンセルについて 】

共同研究者である Julia M. Yeomans 教授（オックスフォード大学，イギリス），および Amin Doostmohammadi 助教（ニールス・ボーア研究所，デンマーク）を 2020 年 3 月 11-22 日の旅程で出張訪問し共同研究の実施を予定していたが，新型コロナウイルス（COVID-19）の流行状況を鑑み出張を取りやめた．なお Amin Doostmohammadi 博士が 2019 年 12 月まで本学に在籍しており緊密な連携を取ることが可能であった上に，出張の代わりにメールのやり取りや Skype での打ち合わせを行っており，プロジェクトの進捗に問題はない．

キーワード：

細胞集団運動，計算力学，機械学習

研究経費（R1 年度）の内訳

備品費	消耗品費	旅費	謝金	その他	合計
184,580 円	406,060 円	159,360 円	0 円	50,000 円	800,000 円

共同研究者等

(1) 共同研究者（氏名・所属）

- 研究分担者：Julia M. Yeomans 教授
オックスフォード大学ルドルフ・パイエルス理論物理学研究所
- 研究分担者：Amin Doostmohammadi 助教
ニールス・ボーア研究所
オックスフォード大学ルドルフ・パイエルス理論物理学研究所
- 研究分担者：李泓翰 機能創成専攻・生体工学領域・博士前期課程 1 年

(2) 研究協力者（氏名・所属・学年（学生の場合））

- 出口真次 機能創成専攻・生体工学領域・教授
- 松井翼 機能創成専攻・生体工学領域・講師

発表論文等（令和 2 年 3 月 31 日現在）

研究代表者および主な共同研究者の研究業績のうち、本研究課題に関連するもののみを、現在から順に発表年次を過去に遡って記入してください。

〔雑誌論文〕

1. “Multi-well plate cell contraction assay detects negatively correlated cellular responses to pharmacological inhibitors in contractility and migration” Foncham J. Nehwa, Tsubasa S. Matsui, Li Honghan, Daiki Matsunaga, Yoshiyuki Sakaguchi, Shinji Deguchi, Biochemical and Biophysical Research Communications, volume 521, issue 2, pp. 527-532, 2020

〔著書〕 該当なし

〔学会発表〕

1. “Controlling Migration of Ellipsoidal Magnets in Microfluidic Channel for Biomedical Applications”, Daiki Matsunaga, AP Biomech 2019, Taiwan, 2019/11
2. “CNN-Based Intracellular Contractile Force Evaluation Algorithm”, Honghan Li, Daiki Matsunaga, Tsubasa S. Matsui, Shinji Deguchi, AP Biomech 2019, Taiwan 2019/11
3. “回転外部磁場下における磁気回転しの集団運動に関する研究”，河合拓真，松永大樹，Fanlong Meng, Ramin Golestanian, 第 9 回ソフトマター研究会，名古屋, 2019/11
4. ”細胞内タンパク質の分子交換メカニズムに関する研究”，齋藤匠，松井翼，松永大樹，福島修一郎，出口真次，第 32 回バイオエンジニアリング講演会，金沢, 2019/12
5. ”非平衡開放系における細胞内骨格構造に関する研究”，河合拓真，松永大樹，出口真次，第 32 回バイオエンジニアリング講演会，金沢, 2019/12
6. ”ストレスファイバーにおける張力ホメオスタシスのメカニズムに関する熱力学的考察”，上田唯花，松永大樹，松井翼，出口真次，第 32 回バイオエンジニアリング講演会，金沢, 2019/12
7. ”CNN に基づく細胞内収縮力評価アルゴリズム”，李泓翰，松永大樹，松井翼，出口真次，第 32 回バイオエンジニアリング講演会，金沢, 2019/12

8. “微小管路中の微生物遊泳の数値解析”, 長藤拓己, 松永大樹, 出口真次, 第32回バイオエンジニアリング講演会, 金沢, 2019/12

〔その他〕 該当なし

外部資金獲得状況・申請状況（本研究課題に関連して、科研費、JST 等の競争的資金、受託研究、奨学寄付金を受給された場合、また、申請された場合はその状況を記入ください）

1. “細胞増殖と周囲の力学環境の因果関係: 実験・理論の比較”, 大阪大学国際共同研究促進プログラム（短期人件費支援）, 研究代表者: 松永大樹, 2019 年 1 月-2020 年 3 月（採択）

2. “機械学習による細胞力学環境の計測プラットフォーム構築”, 国立研究開発法人 科学技術振興機構（JST） 戦略的創造研究推進事業（ACT-X 「数理・情報のフロンティア」） 研究代表者: 松永大樹, 2019 年 10 月-2022 年 3 月（採択）

参考となるHP等

研究室 HP: <http://mbm.me.es.osaka-u.ac.jp/>

研究代表者 HP: <https://daiki-matsunaga.github.io/>