

Out-of-equilibrium physics of cellular symmetry breaking orchestrated by the active cytoskeletal systems confined in cell-sized spaces

坂本, 遼太

<https://hdl.handle.net/2324/4784401>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (理学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏名	坂本 遼太
論文名	Out-of-equilibrium physics of cellular symmetry breaking orchestrated by the active cytoskeletal systems confined in cell-sized spaces (細胞サイズ空間に拘束された細胞骨格系が織りなす対称性の破れの非平衡物理学)
論文調査委員	主査 九州大学 准教授 前多裕介 副査 九州大学 教授 水野大介 副査 九州大学 教授 木村康之

論文審査の結果の要旨

すべての生命の基本単位は小さな細胞であり、細胞はエネルギーを消費し秩序だった構造を維持しながら動作するミクロな非平衡系である。このようなダイナミクスの根幹となる概念が「対称性」である。対称性は、花々の花弁、昆虫や動物の左右対称性、そして原子分子のカイラル対称性まで、自然界に満ち溢れている。生命の基本単位である細胞の対称性も、その内部構造の配置、細胞運動や細胞分裂、さらには分化する細胞の運命をも決定する。しかし、細胞内での構造配置の対称性の決定や細胞の自発的な運動がどのようにして誘起されるのか、その基本原理の解明は非平衡物理学の重要課題として残されていた。このような観点から本論文では、細胞骨格系と生体分子モーターからなるアクティブゲルを細胞サイズの空間に封入した人工細胞系を構築し、細胞内の対称性の破れと密接に関わる非平衡構造の形成原理を明らかにしている。

ある種の細胞では、細胞核などの構造を細胞の中心におくか細胞の縁に運ぶかという配置の対称性が厳密に制御されることが知られている。本研究者は第一の研究で、細胞内空間における配置対称性を決定する物理的メカニズムについて研究を行った。本研究では、細胞がもつ対称性の制御の本質を失わず、細胞内環境の複雑性を軽減した人工細胞モデルを確立した点が特徴であり、具体的にはアクチン細胞骨格とミオシン分子モーターの複合体であるアクティブゲルを、油の中に分散した細胞サイズの液滴に封入している。この人工細胞系ではアクティブゲルの自発的収縮によって細胞核を模した球形のクラスターが形成され、配置対称性を探るモデル系となる。クラスター配置がどのように制御されるかを実験的に解析したところ、大きい人工細胞ではクラスターが中心に配置され、小さい人工細胞ではクラスターが端に寄る配置対称性が自発的に破れる現象を発見した。クラスターが中心に位置するときは、アクチン波が中心に向かって伝搬するのに対し、クラスターが端に位置する時はクラスターがアクチンブリッジという構造に引かれて端に移動する。このように、対称性を維持しようとする波による力と、対称性を破ろうとするブリッジによる力が競合し、綱引きのようなバランスで対称性が決まるという物理的モデルを考案した。この綱引きモデルをアクティブゲルの理論解析から検討した結果、配置対称性を破る人工細胞サイズが実験値と一致することが明らかとなった。以上の結果から、細胞サイズの空間において細胞骨格系が配置対称性を決定する力学的メカニズムの解明に成功した。

次に本研究者は第二の研究で、アクティブゲルの収縮力によって自発的に運動する人工細胞の構築とその運動原理の実験的・理論的研究を行なった。第一の研究で明らかにした配置対称性の破れは、細胞が持つ極性形成と自発的運動と密接な繋がりがある。配置対称性の破れによってできた極性に従って、人工細胞がその重心位置を移動させる並進対称性の破れを理解することで、細胞運動の根本的なメカニズムの解明につながる。このような動機のもと、本研究者は人工細胞にある種の脂質分子を加えることでアクチン細胞骨格と脂質膜との相互作用を増強させ、自律的に動き変形する人工細胞の構築に成功した。ミオシンによる収縮力によって人工細胞内ではアクチン細胞骨格の波が生じ、この流れが脂質膜を介してずり応力が人工細胞外の基盤に伝達される。この力伝達様式を、新たに開発した摩擦力顕微鏡法から可視化し、ずり応力の反作用として人工細胞に作用する摩擦力が自発的な運動を生み出す推進力となることを明らかにした。さらに、マイクロ流路で様々な力学的拘束を与えルコとで運動速度と人工細胞の幾何形状との関係を調査した結果、接触面積に比例した推進力と周囲の粘性流体から受ける粘性摩擦との釣り合いが運動速度を決めることを明らかにした。近年、生体組織内を運動する免疫細胞やガン細胞にも類似の運動モードを持つことが報告されており、本研究はアクティブゲルの物理的理解を細胞レベルの生命科学に展開する特筆すべき成果といえる。

さらに本研究者は第三の研究においても、人工細胞内でみられるアクチン波の発生原理をアクティブゲル理論から説明することに成功している。特筆すべきは、この理論に基づいた数値計算では回転対称性を破るらせん波のようなダイナミクスが現れたことである。人工細胞においても同様の回転らせん波が現れることから、細胞内の波動形成現象から自発的な変形まで広い自己組織化現象をアクティブゲル理論が適用しうることを示唆する成果である。

本博士論文の内容は、*Nature Communications* (2020)や *Scientific Reports* (2018)において査読付き原著論文として出版されており、いずれも本研究者が第一著者として主たる貢献を果たしている。さらに、これらの研究内容は日本物理学会誌 *Vol. 76* を含む3編の招待付き和文総説でも発表されている。

以上の結果、本研究者は細胞サイズの空間拘束が誘起するアクティブゲルの対称性の破れを明らかにし、その基礎となる物理的メカニズムを実験・理論・数値計算を駆使して解明することに成功した。細胞内の種々の対称性の破れは、構造物の配置制御や自律運動などに転換されており、対称性という概念と具体的な生命現象が人工細胞系によって明瞭に関連づけられたことは非平衡物理学・ソフトマター物理学・細胞生物学分野において価値ある業績と認められる。よって、本研究者は博士（理学）の学位を受ける資格があるものと認める。