

上皮細胞の脱離の力学的な仕組みを解明

金沢大学ナノ生命科学研究所の奥田覚准教授，大阪大学大学院理学研究科の藤本仰一准教授の共同研究グループは，上皮細胞脱離の力学理論の構築に成功しました。

上皮組織は，多数の細胞が密に並んだシート状の組織であり，シート内の各細胞は，細胞死や，がんの浸潤過程においてシート外へと脱離します。この細胞脱離の仕組みの理解は，胚発生・組織再生・がん疾患などの幅広い現象の解明にとって重要な課題です。しかし，既存の研究は，分子生物学的な理解に限られており，力学的な過程を含む包括的な理解には至っていませんでした。

本研究では，上皮組織のシート構造を単純化して捉え，力学エネルギーに基づいた理論的な解析を行うことにより，上皮組織に内在する力学的な不安定性が細胞脱離を引き起こす仕組みを明らかにしました。

これらの知見は，神経細胞の多層化を伴う脳発生や，細胞剥離を伴うがん浸潤の理解に活用されることが期待されます。

本研究成果は，2020年5月19日に米国生物物理学会誌『*Biophysical Journal*』に掲載されました。

【研究の背景】

上皮組織は、多数の細胞が密に並んだシート状の組織であり、身体や臓器の表面を覆い、器官の保護や吸収、分泌など、体内の様々な働きに関与します。このシート内の各細胞は、細胞死やがん浸潤の過程において、シート外へと脱離することが知られています。この細胞脱離の仕組みの理解は、胚発生や組織再生、がん疾患などの幅広い現象の解明にとって重要な課題です。しかし、既存の研究は、タンパク質の役割に注目した分子生物学的な理解に限られており、脱離という力学的な過程を含むような、包括的な仕組みの理解には至っていませんでした。

【研究成果の概要】

力学的に見ると、上皮組織の構造は、一つ一つの細胞を気泡とするスポンジのような構造（発泡体）と見なすことができます。本研究グループは、上皮組織の三次元構造が変化する仕組みを明らかにするため、発泡体モデル（3D バーテックスモデル ※1）を用いて解析を行いました。細胞の密度や収縮力、接着力、隣接する細胞数などをパラメータとする理論解析を行い、上皮組織の三次元構造の力学的安定性を調べました。その結果、細胞の密度や収縮力、接着力、隣接細胞数が変化すると、上皮組織の三次元構造の対称性が自発的に崩れて、細胞脱離が生じることが分かりました（図1）。これは、上皮組織の三次元構造には力学的な不安定性が内在しており、この物理的な駆動力が細胞脱離を引き起こすことを意味します。

【今後の展開】

本研究により、一般的な細胞脱離現象の力学的な理解が得られました。これは、神経細胞の多層化を伴う脳発生や、細胞剥離を伴うがん浸潤など、生理学的・病態生理学的な条件を問わず、細胞脱離現象の仕組みを一貫して説明するものであり、遺伝的因子やタンパク質等のミクロな分子動態からマクロな組織動態までを統合するような、包括的な理解への貢献が期待されます。

本研究は、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 CREST（JPMJCR1921）、さきがけ（JPMJPR16F3）、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（17KT0021, 17H02939, 17H05619, 19H04777）、公益財団法人上原記念生命科学財団研究奨励金および文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）の支援を受けて実施されました。

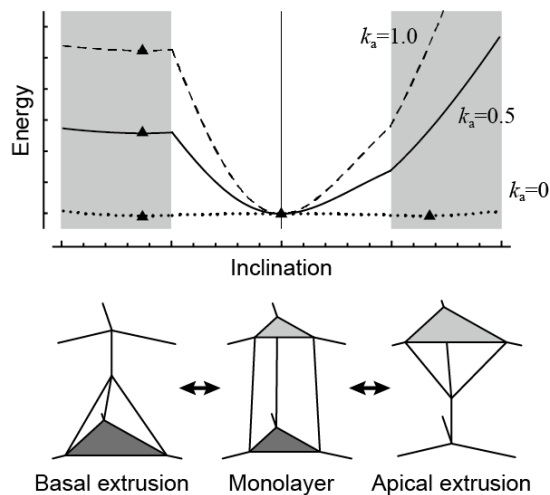


図 1. 細胞の状態に関するエネルギーランドスケープ

遺伝子発現に由来する細胞の物理パラメータの変化により，上皮組織に内在する力学不安定性が表出し，細胞脱離が引き起こされる。

【用語解説】

※ 1 3D バーテックスモデル

三次元空間における多数の細胞の力学的・生化学的な動態を 1 細胞の解像度で記述する数理モデル。個々の細胞の変形，運動，分裂，細胞死や，シグナル因子の産生，輸送，およびこれらの相互作用を，物理法則に基づいて予測することができる。

【掲載論文】

雑誌名：Biophysical Journal

論文名：A Mechanical Instability in Planar Epithelial Monolayers Leads to Cell Extrusion
(上皮組織の力学不安定性が細胞脱離を引き起こす)

著者名：Satoru Okuda, Koichi Fujimoto
(奥田覚，藤本仰一)

掲載日時：2020 年 5 月 19 日にオンライン版に掲載

DOI：10.1016/j.bpj.2020.03.028

【問い合わせ先】

金沢大学ナノ生命科学研究所 准教授

奥田 覚 (おくだ さとる)

TEL : 076-234-4579

E-mail : satokuda@staff.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学ナノ生命科学研究所事務室

米田 洋恵 (よねだ ひろえ)

TEL : 076-234-4556

E-mail : nanolssi-office@adm.kanazawa-u.ac.jp