

## わたしたちの研究 (6)生命数理科学研究室

井上康博 (H10/1998卒)



### 1. はじめに

マイクロエンジニアリング専攻ナノサイエンス講座生命数理科学研究室は、2021年10月より始まる新しい研究室です。組織上は、2017年まで立花先生がご担任されていた量子物性学研究室からの発展になりますので、卒業生の皆さん、どうぞ気兼ねなくお立ち寄りください。現在、教授・井上康博、講師・瀬波大土、事務補佐員1名、大学院生12名、学部生7名が所属し、主として、生命現象に根差した新しい数理科学の創成とその工学応用を目指した研究を行っています。

さて、皆さん、井上は何者？と思われることかと思いますので、まずは、私の来歴のご紹介から始めます。私は、長野県の諏訪湖のほとりにある岡谷市という小さな町で生まれ育ちました。八ヶ岳に近く、この地域の中学校では、遠足代わりに、八ヶ岳登山に行きます。生活圏は、標高およそ800m、自転車に乗って買い物するだけでも、ちょっとした高地トレーニングになる環境です。夏は川の上流を探検し、湧水ポイントを見つけては、キャンプして星を眺め、冬は学校帰りにスキーをして遊ぶ高校時代を過ごしました。

大学は、北海道大学理学部に進学し、友人と道内を自転車でキャンプして回ったり、念願のMacintoshを購入して、プログラミングで遊んだりしていました。大学院からは、東京大学大学院工学系研究科に進み、コロイド系の流動現象に関する数理モデルの研究により、2003年に博士(工学)の学位を取得しました。

その後、2003年4月より日本学術振興会PDに採用され、受け入れの東京大学・流体工学研究室(松本・高木研究室)では生体膜の分子シミュレーション研究に取り組み、続く、2006年4月から理化学研究所・細胞シミュレーションチーム(安達チーム)の研究者として、移動性細胞の数理モデルの研究に取り組みました。2007年5月に、本学機械理工学専攻・適応材料力学研究室(北條研究室)の助教に着任し、細胞内の分子ダイナミクスや、北條教授と炭素繊維強化プラスチック製造時の樹脂含浸シミュレーションに取り組む研究機会をいただきました。2011年4月に、本学再生医科学研究所(現 ウイルス・再生医科学研究所)・バイオメカニクス研究

室(安達研究室)の准教授に着任し、安達教授と共同で、生物の形態形成にかかわる力学的な現象を対象に、分子から多細胞までのマルチスケールの数理研究に取り組んできました。そして、2019年4月よりマイクロエンジニアリング専攻教授を務めております。

## 2. 生物の形態形成の数理科学

多細胞生物の発生は、1つの受精卵から様々な器官が形成される“形態形成”を経ることで生じます。具体的には、個々の細胞が生み出す力によって、多細胞の組織に伸長や曲げなどの変形が生じ、器官の立体的な形が作られます。20世紀に大発展を遂げた分子生物学は、遺伝子がいかにして細胞挙動を決定し、その結果、どのような表現型として個体発生に影響を及ぼすかを明らかにしてきました。しかしながら、遺伝子それ自体には、タンパク質の情報が書かれているだけです。複雑なシステムとして生じる細胞の挙動から多細胞スケールの形態形成を理解するためには、変形そのものを扱う力学の視点が必要です。そこで、多細胞の力学的な振る舞いを表す数理モデル(3Dバーテックスモデル)を用いたシミュレーションにより、形態形成の原理を力学的な視点から解き明かす研究をしています。

3Dバーテックスモデルを概説しますと、発生ステージに応じた細胞活動や、変形に重要となる細胞の力学的な性質をエネルギー関数として表します。そして、エネルギー最小化原理に基づく細胞の運動方程式によって、多細胞システムの時間発展を記述します。エネルギー最小化過程ではありませんが、細胞は分裂や能動的な力発生といった“生きている活動”をしていますので、自ら、多細胞システムに仕事を行い、エネルギーを上昇させることで、結果的に、非平衡ダイナミクスを巡ることになります。エネルギーが細胞の空間座標だけでなく、時間の関数となりますので、本数理モデルで扱うのは、ポテンシャルではなくエネルギー関数となります。この部分が、細胞らしさの数理表現となります。

現在、3Dバーテックスモデルは、実際の発生過程を再現できうるシミュレーションとして、基礎生物学分野を中心に広まっています。例えば、脊椎動物にとって、大事な発生過程の1つに、神経管形成と呼ばれる現象があります。神経管は、発生が進むと脳と脊髄になる重要な原基です。私たちは、神経上皮組織から神経管が形成される変形過程を、3Dバーテックスモデルを用いた計算機シミュレーシ

ョンを行い、細胞スケールから組織スケールまで、実際の発生過程の変形挙動を定量的に捉えていることを確かめました(図1)。さらには、器官形成において重要となる「いつも同じ形が出来上がる」頑健性が現れるメカニズムのひとつを、細胞の力学的な性質から解明することができました。

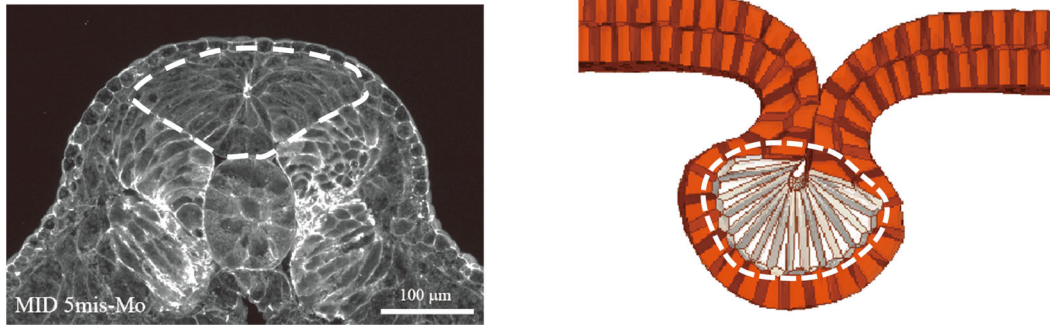


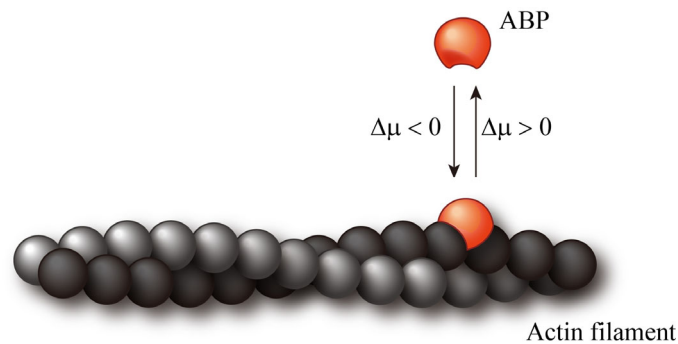
図1 身体ができる実際の発生過程の一部を、多細胞のシミュレーションから理解可能 (Inoue et al. Biomech Model Mechanobiol 2016)

### 3. 細胞の力学—生化学連成の数理科学

形態形成において、多細胞組織の形が変化するに伴い、個々の細胞では、変形などの機械的刺激に対して、分子的なシグナル応答が見られ、細胞活動の変調につながるということが知られています。機械的刺激に対して応答するための機構を担う分子は、メカノセンサー分子と呼ばれています。メカノセンサー分子は、主に機械受容チャネルと非チャネル型分子に大別されますが、これまでに、非チャネル型メカノセンサー分子について、分子間の結合のしやすさ(化学的親和性)が機械的刺激に伴って変化する物理的メカニズムの一端を、熱力学法則に現れる数学的なロジックから明らかにしました。

概説ですが、エネルギー保存則における示量変数の足し算関係(スケーリング関係)が成立するためには、示強変数間に、強い従属関係が導かれる、というGibbs-Duhem式に基づきます。細胞のホメオスタシスという生きものらしさがあることで、この従属関係は、化学ポテンシャルと応力との2変数間のガッチガちな従属関係に置き換わります。すなわち、応力が変化すれば、化学ポテンシャル(結合の親和性)が変化する、というメカノセンサー分子としてのメカニズムが数学的なロジックから必然的に得られます。このロジックをもとに、細胞の形態維持に重要なアクチン細胞骨格タンパク質を反応場とするメカノセンサー機構を説明すること

に成功しました（[図2](#)）。現在は、この取り組みを発展させて、機械的刺激に対する遺伝子発現（タンパク質合成）の応答機構を、数理的に解明することに挑戦しています。



[図2](#) アクチンの2重らせん構造の応力状態に応じて、アクチン結合タンパク質の親和性は変化 (Inoue et al. Phys Rev E 2016)

#### 4. カブトムシの数理科学

今年は、コロナ禍でカブトムシが手に入りにくい、と聞いたら、皆さんどう思われますか。カブトムシもコロナになるの！？と思いましたか。私も、最初は、そう思いました。しかし、違います。実は、カブトムシの養殖の話です。通常、カブトムシの養殖は、幼虫を森に撒くことで行われるそうです。今年はコロナ禍で、夏休みの子供向けイベントが軒並み中止になることが見込まれたため、全国的にカブトムシ業者の幼虫を撒く量が少なかったそうです。冒頭のセリフは、研究に供する1年分のカブトムシ幼虫を何とか確保した共同研究者の言でした。さて、そんなカブトムシの話をも最後に紹介したいと思います。

完全変態昆虫は、幼虫と成虫でまったく異なる姿をしており、この形の変化は、成長過程の蛹化、羽化の段階に生じます。カブトムシの幼虫は、いわゆるイモムシの形をしており、脱皮をして蛹になると、ほぼ成虫と変わらない形になります。では、脱皮によって、どのように形を変えることが出来ているのでしょうか？

蛹になる直前の幼虫の身体の中には、蛹になるための前駆体があります。この前駆体には細かい皺が刻まれています。例えば、[図3](#)は、幼虫の頭部に格納された角前駆体です。蛹化のときに、内側から圧力で皺が伸ばされて、紙風船のように膨らむことで、巨大な角になります。では、この前駆体は、何から出来ているのでしょうか。なんと、細胞のシートから出来ています。これまでに、細胞シートに作られる皺のパターンと蛹の形との対応関係を実験・数理の共同研究で明らか

にしています。例えば、同心円の皺パターンは角の先端形状を作っています(詳しくは、論文をご参照ください <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14170-w>)。

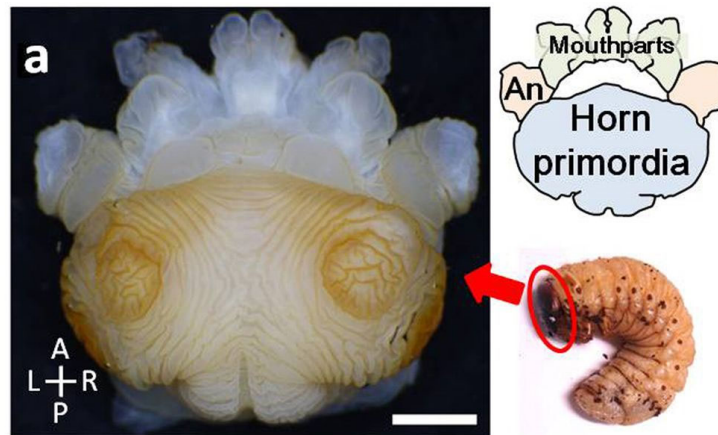


図3 カブトムシ幼虫頭部に格納された角原基の皺構造 (Matsuda et al. Sci Rep 2017)

さて、ここでコーヒーブレイク。カブトムシの同心円の皺パターンを例に、生物を対象とした数理科学の有効な使い方の1つを実感いただくクイズをします。いま、3つの同心円パターンがあります(図4)。野生型(標準)Aを膨らませると円錐(D)になるのは簡単に想像できるかと思います。突然変異体として、BとCのパターンが得られたときに、詳しく調べるべきは、どちらでしょうか? 正解は、Bです。一部が切れた皺パターン(B)から曲がった円錐(E)ができることや、皺が星形(C)になっても、円錐形にはほとんど影響がでない(F)ことを、シミュレーションで簡単に理解することができます。もし、シミュレーションがなければ、星形のような魅力的な皺パターンを選んでしまうかもしれません。(C→Fでは、星の周囲長と等価な円形断面をもつ錐体に展開されるため、野菜のオクラのような形にはなりません)

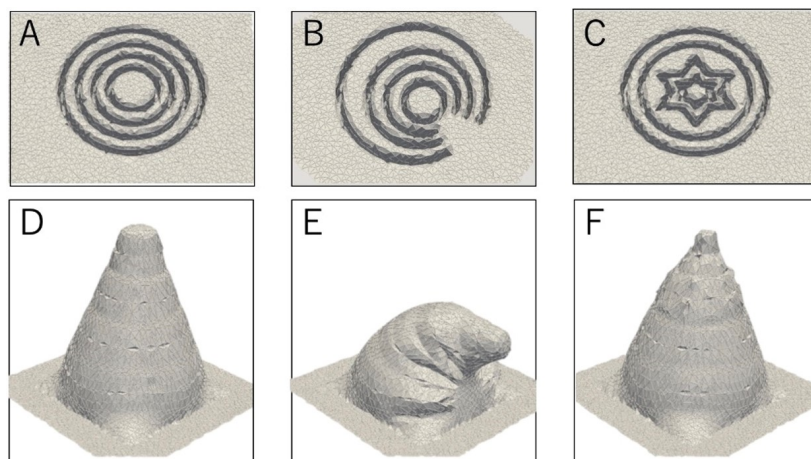


図4 皺パターンの展開で出来る3D形態の予測

もう1度、皺パターンと細胞の話に戻しましょう。どのように、細胞たちは、決まった皺パターンを作れるのでしょうか？ ヒントは、やはり、力学にあると考えています。前駆体は、細胞増殖によって、細胞シートが大きくなることで作られます。幼虫の身体のように、狭い空間で、シートが大きくなりますので、当然、座屈が起きています。実際に、3Dバーテックスモデルを用いて、シミュレーションを行うと、細胞増殖によって、細胞シートの座屈が生じること、座屈によってできる皺パターンが細胞分裂の方向で決まることが分かってきました。シミュレーションで得られたパターンを図5に示しますので、それぞれ、どの分裂方向で出来たか想像してみてください。（正解はYouTubeをご覧ください。

<https://www.youtube.com/channel/UCVayGNBYRCNJbRz19wocreg> )

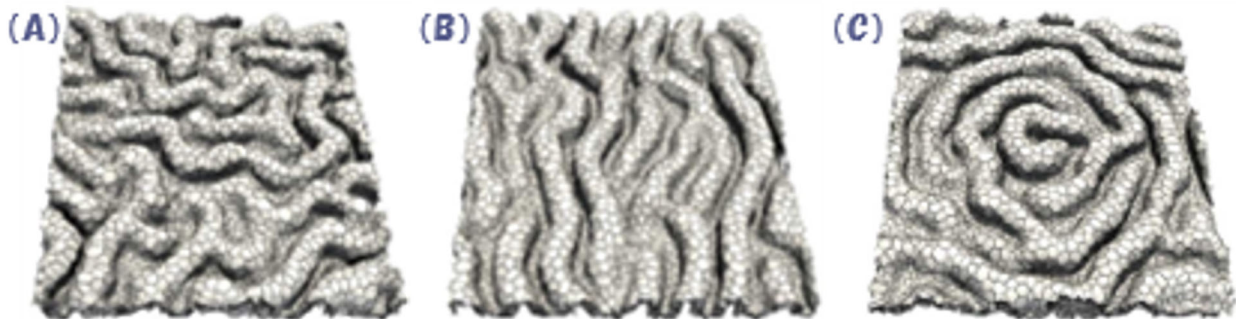


図5 細胞シートの座屈により生じる皺パターンと細胞分裂方向との関係 (Inoue et al. Biomech Model Mechanobiol 2020)

## 5. おわりに

最後に、生命現象に根差した数理科学から工学応用を目指している話題をご紹介します。前節のカブトムシの話を一一般化すると、任意の3D形状を展開構造物として、格納するための折り畳み理論につながるだろうことは容易に想像が付きまです。では、さらに発生過程から注目すると、何が可能となるのでしょうか。

皺パターンが決めているのは局所的な面の拡大率です。細胞は、拡大率の分布を表面に皺を刻むことでコントロールし、膨らませると角になる3D形状を作っていました。しかし、拡大率の実装は、皺でなくても良いのです。人工系の膨潤率の異なるハイドロゲルでも、熱膨張を利用したバイメタルでも、らせん状の高次構造でも、何でも良いのです。問題は、この拡大率の分布をどのように設計するかなのです。ここに数理モデルが役に立ちます。このような発想で、現在、設計ソフトを開発中で、ポリマー素材を使った試作にも取り組んでいます。

さらに、実際の生物にも、別の方法で面の拡大率を実装しているものがあります。オタマボヤという海の生物は、セルロースで織られたハウスと呼ばれる袋に住んでいます。ハウスは消耗品で、そのスペアはオタマボヤ表面に折り畳まれています。必要な時にわずか数分で膨らませて、新品のハウスを作りますが、どうやらセルロース繊維を使った織り方や糸の構造が部位ごとに異なり、これが展開時に、ハウスの形や、内装構造(なんと水道管やゴミフィルターも完備)を作っているようです。しかも、ハウスには細胞が含まれていないので、オタマボヤ表面の細胞が、作業員となって、セルロース合成、紡績、織るなどの一連のハウス製造工程を担っていると考えられています。

現在、形態形成を、素材の加工や組み立てなどの工業的過程として捉えなおし、その原理に迫るとともに、工学応用への展開を目指す研究領域(学術変革領域研究Aからだ工務店 <https://www.architect-bio.info/>)を、多くの研究者と協力して推進しています。研究にご興味をお持ちいただけましたなら、井上([inoue@me.kyoto-u.ac.jp](mailto:inoue@me.kyoto-u.ac.jp))まで、お気軽にご連絡ください。ぜひ、京機会の皆様にお知恵をお借りし、成功に導きたく、何卒、ご指導を宜しくお願い申し上げます。