

研究終了報告書

「細胞内構造の実験力学」

研究期間:2020年12月～2024年3月

研究者:谷本 博一

1. 研究のねらい

生体力学は形態学の一分野として 100 年以上の歴史を持ち、分子・細胞・組織の階層における物理的力の直接測定に基づいて、それぞれの階層における生命動態の力学的記述を構築してきた。一方で、分子と細胞の間の階層、長さにして 10 万倍にわたるメソスコピックな階層における直接力学測定技術はいまだ確立していない。この「準細胞スケール」は、細胞骨格の高次構造形成、細胞内小器官の配置、染色体の分配をはじめとした細胞生物学における主要な研究対象である。準細胞スケールにおける力学測定技術を確立することで、分子からマクロスケールまでの生命動態を連続的に理解することが可能となると考える。本研究は磁気ピンセット技術に基づく独自の細胞内力学測定技術を開発・発展させて、細胞内高次構造の物理的な振る舞いを理解することを目的とした。

2. 研究成果

(1) 概要

磁気ピンセット技術に基づく独自の細胞内力学測定技術を精密化することで、細胞内高次構造の物理的な振る舞いを理解することを目的として研究を行った。具体的には、典型的な細胞内高次構造体である微小管およびアクチン骨格を対象として、これらの構造が直接的な摂動外力に対して示す構造変形応答を可視化解析することに世界で初めて成功した。その結果に基づいて、細胞内全域において微小管-アクチン骨格が密接に相互作用している描像を提出した。

(2) 詳細

研究テーマ A「直接的な外力に対する細胞骨格の構造応答」

力に対する構造の変形応答は、構造の物理的振る舞いを規定する最も基本的な性質である。しかし研究者自身の仕事も含めて、細胞内構造の力学計測の大部分は摂動外力に対する構造の一点(多くはプローブの位置)の変位解析に留まっており、細胞内構造の力-形関係は一般に未解明である。

細胞内における高次構造の、試験管内再構成系とは異なる特徴的な性質として、他の構造との相互作用が挙げられる。実際、代表的な細胞内高次構造であるアクチン骨格と微小管骨格の間に力学的な相互作用が存在することが古くから提唱されている。しかし、その証拠は間接的かつ定性的なものに留まっており、たとえば相互作用の強さや時空間分布は全く分かっていない。細胞骨格間の力学的相互作用を検証・評価するためには、骨格構造の力学動態を直接計測することが不可欠である。

研究テーマ A は、微小管およびアクチン骨格が直接的な細胞内摂動外力に対して示す変

形応答の可視化解析を遂行した。細胞骨格の構造変形を引き起こすためには、細胞骨格自身が生み出す力と同等の、10 nN オーダーの力学摂動が必要である。そのような大規模な力学摂動は、典型的な磁気プローブであるマイクロメートルスケールの磁気粒子では実現できない。磁性流体をプローブとした新奇な細胞内力学測定手法を構築することで、10 nN を越える大規模な細胞内力学摂動を実現して、微小管およびアクチン骨格の制御された構造変形を引き起こすことに成功した。

測定した細胞骨格の構造変形を解析することで、微小管およびアクチン骨格が共通して示す構造力学特性が明らかになった。力を及ぼした点を頂点として、細胞骨格の変形は細胞の端までなだらかに減衰する。その減衰は力をかけた点からの距離に反比例する、単純なスケールリング則を示した。このスケールリング則は一樣な線形弾性体における変形のグリーン関数の一般的な特徴と一致している。さらに外力に対する微小管一本単位の変形応答の解析なども踏まえて、弾性的なアクチンメッシュワーク構造に微小管が細胞質全域にわたって埋め込まれていることで、微小管高次構造の線形弾性的な振る舞いが説明できることを結論した。

3. 今後の展開

研究期間内に得られた成果の内、研究テーマAは論文を投稿して改訂中である。その他の研究テーマは最も困難な段階である実験系の構築を完了しており、追加のデータ取得と解析を行った上で2年程度での論文化を目指す。

本さがけ研究で構築した細胞内力学操作手法は、生物物理学・細胞生物学分野における一般的な解析技術となりうるものである。今後は特に生命科学分野の研究者との共同研究を通して、本技術の波及に努める。

4. 自己評価

研究目的の達成状況

予備的な結果を含めて、当初計画していた実験の大部分を実現することができた。

研究の進め方(研究実施体制及び研究費執行状況)

数名の大学院生との共同研究として本研究を実施した。年少の学生と実験研究を分担する進め方は個人型研究であるさがけの趣旨に沿うものとする。

研究費は主に実験装置(超解像度共焦点顕微鏡およびマイクロマニピュレーター)と人件費(研究補助員)に充当した。導入した実験装置により、力学操作に対する細胞内構造の微細変形を超解像度可視化することが可能となった。また、本研究費で雇用した研究補助員は、引き続き当研究室に学振RPDとして所属し、本さがけ研究で得られた予備的結果を発展させた課題に取り組んでいる。以上より、本さがけ課題で受給した研究費を有効的に活用できたと考える。

研究成果の科学技術及び社会・経済への波及効果

本さがけ研究で構築した細胞内力学操作手法は、生物物理学・細胞生物学分野における一般的な解析技術となりうるものである。今後は特に生命科学分野の研究者との共同研究を通して、本技術の波及に努める。

5. 主な研究成果リスト

(1) 代表的な論文(原著論文)発表

研究期間累積件数: 0件

(2) 特許出願

研究期間全出願件数: 0件(特許公開前のものは件数にのみ含む)

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

主要な学会発表

[1] “細胞内における構造と構造の力学的関係”

日本生物物理学会年会、名古屋(2023)

[2] “細胞の中ではたらく物理的な力”

バイオエンジニアリング研究会、福岡(2022)

[3] “Measuring physical forces in the cell”

Engineering mechanics of cell and tissue morphogenesis、金沢(2022)

[4] “細胞の中ではたらく物理的な力”

日本分子生物学会年会、横浜(2021)

[5] “細胞の中ではたらく物理的な力”

幾何学連続体力学研究会、東京(2021)