

研究報告書

「動的変形空間による細胞機能決定機構の解明及び In vitro 実験への検証」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 2016年10月～2020年3月

研究者: 李 聖林

1. 研究のねらい

生物が人工物と大きく異なる点は、自らが自らを生成する自己組織化である。細胞は自分の機能を自分で制御し、自らの分化を決定する。このような細胞の機能決定は、遺伝子と言う設計図を基に極めてロバストに行われている。しかし、設計図となる遺伝子を解析しても、細胞の機能決定や分化仕組みというのは、全てが解明できているわけではない。細胞は上層の設計図を基にして自らの機能を的確に制御するための様々な仕組みを巧みに利用している。その仕組みを理解していくことこそが細胞の機能制御の仕組みを解明する重要な鍵になる。細胞核の遺伝子や細胞内の蛋白質が作り出す空間的パターンは、まさにその仕組みの一つである。

本研究は、細胞の機能決定に関わる、遺伝子、細胞内分子の空間パターンおよび細胞組織が作り出すパターン形成問題を空間(ドメイン)の形から着目し、生命の物理的性質による新しい細胞機能制御論を提唱することを目指す。また、数理から提案された、細胞核又は細胞のパターン形成における空間(ドメイン)の役割を In vitro 実験で検証することにより、理論的仮説の発見に留まらず、生物学的実在の可能性を示し、数学と生物、両方における新たなブレイクスルーを実現する。

本研究は、パターンを形成する主体である「物」(細胞内の蛋白質又は遺伝子)のみを中心に考える従来の手法から離れ、「物」が置かれている空間である「環境」(細胞又は細胞核)の観点から新たに考察し、実験観察では発見が不可能であった全く新しいパターン形成の仕組みを数理から提案する。さらに、これらの新しい理論を In vitro 実験で検証し、遺伝子操作を使わない新しい細胞分化機能の制御法の提案に繋げる。つまり、従来の、実験的発見を補充するための数理モデルの役割ではなく、「数学」から「生物と再生医療」へと新しい発見と概念を提示しようとする革新的な試みであり、生命の謎解明及び再生医療における数学の新たな可能性と役割を提唱することを狙いとする。

2. 研究成果

(1) 概要

細胞核、一個の細胞、そして細胞組織で形成される様々なパターン形成の現象は細胞分化や機能決定に極めて重要に関わる生命の制御仕組みの一つである。本さがけでは、そのようなパターン形成が空間ドメインと密接に相互作用しながら細胞の機能を決定していく可能性を数理モデルで提案し、生物実験で検証することを目指した。また、細胞レベルでのテーマにとどまらず、社会的問題において空間的要素が重要に関わる課題についても研究を進展させた。さがけの研究期間で主に取り組んだ研究とその成果の概要を以下の3つの項目で纏めた。

A) 細胞核内のクロマチンパターン形成の仕組み解明: 哺乳類の網膜にある桿体細胞の核

内では、クロマチンの空間構造が夜行性の動物と昼行性の動物の間で全く異なることが知られている。しかし、その根本的な仕組みが解明されていなかった。本研究ではその仕組みの背景には細胞核の動的な変形が重要であることを突き止めた。

- B) 非対称細胞分裂におけるパターン形成の仕組み解明と細胞の形が極性形成に与える影響の解明: 非対称細胞分裂は細胞の多様化における極めて重要な細胞機能制御の仕組みの一つであり、母細胞から作られる細胞内極性形成は極めて重要な役割を果たしている。本研究では、細胞内極性形成の未解決課題を細胞の形や細胞質の空間を考える新しい視点からアプローチし、数理モデルと数学解析を通じて明らかにすることに成功した。
- C) 医療や社会的問題における数理的手法の発展: 蕁麻疹の病理的特徴である「膨疹の形(パターン形成)」をシンプルな反応拡散数理モデルで捉えることに成功し、今まで謎にされてきた蕁麻疹の分子的仕組みを数学から提案することに成功した。また、日本の空き家問題を世界で初めて数理モデルで捉え、「空間」的影響に着目した結果、空き家を減らすだけでなく、空き家の空間的再配置によって自治体の財政圧迫を減らす政策の提案に成功した。

(2) 詳細

研究テーマ A 「細胞核内のクロマチンの空間形成の仕組み解明」

夜行性動物における網膜細胞の核内構造が昼行性動物のもつ構造から作られるパターン形成の過程は、2009 年初めてマウスの網膜細胞で発見された。しかし、核という極めて小さな空間の中でなぜ DNA のダイナミックな配置変換が起きるのかについては明らかにされておらず、生物学的にはそれらしい仮説すら存在していない難問として残っていた。無論、この現象の発見以来、実験系でも数理モデルにおいてもいくつかの研究は行われてきたが、すべてがマイクロレベルからのアプローチであり、パターン形成のダイナミックな変化を染色体の移動と共に捉えることは難しかった。そこで従来のアプローチとは全く異なる巨視的な数理手法である Phase-field 法を用いて核の動的変形が核内 DNA の構造変換に極めて重要である事を発見した。主に材料科学で用いられてきた数理的手法である Phase-field 法を細胞核内のクロマチン動態を捉えるために用いた発想は世界初めての挑戦であり、その新規性は極めて高く評価された。本研究は、このような数理的手法を用いたアプローチの妥当性を証明するために、実際の現象でも細胞核の動的変形がクロマチンの空間構造形成に重要に関わる可能性を *in vitro* 実験と *ex vivo* 実験で示す事にも成功した。本研究成果は、生物学的なアプローチでは思いつく事の難しい全く新しい発見を数学から見出したことに大きな意義がある。本結果は、国際専門誌 PLOS Computational Biology に 2019 年度に発表され、同時にプレスリリースも行った。

研究テーマ B 「非対称細胞分裂におけるパターン形成と細胞の幾何学的性質の役割を解明」

我々の体は260種類の細胞によって形成されている。しかしながら、その出発点は、受精卵という一つの細胞である。一つの細胞から出発した我々の体が数百もの異なる細胞で構成されるその基本仕組みの一つが非対称細胞分裂である。非対称細胞分裂では、母細胞が分

裂を行う前に自らが持つ様々な分子(蛋白質)を細胞膜又は細胞質に非対称に局在化させ、的確な大きさの制御と共にお互い異なる分子を持つ娘細胞を作り出す。このような母細胞の中で起きる局在化(極性)現象は非対称細胞分裂の全体を制御する鍵となる極めて重要な制御仕組みである。本研究では、Phase-field 法を用いて細胞の幾何学性質を反映した数理モデルを構築し、細胞質タンパク質が作る細胞質の極性と細胞膜で作られる PAR 極性の相互作用及び細胞質極性の役割について明らかにする事に成功した。また、細胞質の極性と細胞膜の極性の位置関係について普遍的な仕組みが存在する事を数理モデルで導きだし、数学的に証明する事に成功した。本研究の成果は、Journal of Mathematical Biology に出版された。

研究テーマ C 「形と社会的問題」

蕁麻疹の病態解明: 蕁麻疹は、局所の皮膚浮腫及びかゆみを伴う膨疹の急速な出現および消失を特徴とする一般的な皮膚疾患で約 5 人に 1 人が生涯において一度は経験する皮膚病であるが、その根本なる分子レベルでの仕組みは多くが謎とされている。本研究では、今まで未知であった蕁麻疹の分子的な仕組みと膨疹の多様な幾何学的発症を、数理モデルを用いて発見する事に成功した。本研究結果は、蕁麻疹の病因の理解を深め、臨床医療の現場で適切な治療のための意思決定に役に立てる可能性のみならず、幾何学的な発疹を伴うさまざまな皮膚疾患を分析し、インシリコ実験を通じて治療の有効性を予測する数学的アプローチのまったく新しい道を開く可能性を提示する。本研究成果は、国際専門誌 PLOS Computational Biology に 2019 年度に発表され、プレスリリースも同時に行った。

空き家問題の解決に向けて: 超高齢者社会と人口減少に直面している現日本の社会で、空き家は 2033 年に日本全国で 30.5%に悪化すると予測されており、近い将来、日本の社会システムのみならず日本経済全体にも悪影響を及ぼすと考えられている。このような日本の空き家問題を数理モデルで捉える事に成功した。本研究では、空き家の動向を現在の人口分布や経済規模から予測できる数理モデルを世界初めて構築し、地域性を反映する事で現実的に考えられる税金政策を提案し、地域の人口や経済力によって最適な政策が異なることを導き出した。また、空き家の有効活用における空間的政策を行えば、自治体の財政に一層有利になる空間政策も可能であることを提案した。本研究は、2019 年度に国際専門誌である Japan Journal of Industrial and Applied Mathematics に発表され、同時にプレスリリースも行った。

3. 今後の展開

今回のさきがけの研究では「空間(ドメイン)の形」をキーワードに主に生命現象におけるドメインの役割の重要性を数理と実験の融合で示す事を目指した。また、生物実験だけでは発想つく事のできない生命現象を数理で提案する事を目指し、その成果を得られる事が出来た。しかし、現在の研究段階ではその「可能性」を理論で提案できた段階であり、数理で発見した定性的な性質をどう実現象に結びつけ、実装化に繋げるかについて多くの課題を残している。データ解析や情報化が進んでいる今、これらの手法を現在の課題に結びつけ、実装化に近づけるためには、新しい視点からの数学的アプローチが必要であり、発想が必要である。さきがけで得られた研究をベースに今後はこれらの課題解決に向けた数理手法の開発に展開させていきたいと考える。

4. 自己評価

今回のさきがけでは、当初目標していた研究成果を達成できただけではなく、数理的手法を中心に社会的課題に関連する様々なテーマへの発展も出来たことから、さきがけの研究期間内で8編の論文でその成果をまとめて国際専門誌に投稿する事が出来た。その研究成果のうち、二つの研究は新規性や挑戦性が極めて高く、今後さらなる発展が期待される。また、複数の研究テーマを同時に進めるために共同研究の体制や研究補助員の採用、更に、実験研究への研究費のサポートは研究をスムーズに進める上で非常に重要な役割を果たし、研究期間内で様々な成果に繋げる事が出来た。また、研究成果を積極的に発信するための多くの国際研究会の参加や海外研究機関の長期間訪問は、さきがけの研究発展のみならず国際共同研究を広めるきっかけにもなった。今回のさきがけで得られた成果は、今後社会実装に向けて更に発展させる予定であり、応用数学分野における日本の学術と科学の世界的な位置付けのみならず、日常で関わる生命科学・医学・社会問題の解決に応用数学が重要な解決の鍵を提案できることを示していきたい。

5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

1. S. Seirin-Lee, Fumitaka Osakada, Junichi Takeda, Satoshi Tashiro, Ryo Kobayashi, Takashi Yamamoto, Hiroshi Ochiai>(*Equal contribution), Role of dynamic nuclear deformation on genomic architecture reorganization. PLOS Computational Biology (2019) 15 (8): e1007289.
2. S. Seirin-Lee, Y. Yanase, S. Takahagi, M. Hide, Multifarious Eruptions of Urticaria Solved by A Simple Mathematical Equation. PLOS Computational Biology (2020)
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007590>
3. S. Seirin-Lee, M. Nomata, M. Mukunoki, Mathematical modeling and regionality-based optimal policy to reduce empty houses, Akiya, in Japan. Japan Journal of Industrial and Applied Mathematics (2019) DOI: 10.1007/s13160-019-00400-3
4. S. Seirin-Lee, T.Sukekawa, T. Nakahara, H. Ishii, S-I. Ei, Transitions to slow or fast diffusions provide a general property for in-phase or anti-phase polarity in a cell. Journal of Mathematical Biology (2020),
<https://doi.org/10.1007/s00285-020-01484-z>.
5. M. Kuwamura, S. Seirin-Lee, S-I. Ei, Dynamics of localized unimodal patterns in reaction-diffusion systems related to cell polarization by extracellular signaling. SIAM J. on Applied Mathematics (2018)78, No6, 3238-3257.

(2)特許出願

研究期間累積件数:0件(公開前の出願件名については件数のみ記載)

(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. " A challenging interdisciplinary approach to elucidate a mystery of remodeling process in nuclear architecture" , CSIAM, A3 International Workshop, Qingtao, China , 12th-15th Oct, 2017.
2. "生命科学の新たな道を開く数理理論" 日本皮膚科学会総会 , 会頭特別企画「皮膚科学の時空」、広島リーガロイヤルホテル、2018年5月31日～6月3日.
3. "生命科学の美と不思議、そして謎解き屋の反応拡散方程式" 数学のパワーが世界を変える研究会 2019, 東京 3月10日-11日
4. A general property for in-phase and anti-phase cell polarities in asymmetric cell division, Minisymposium Mathematical modeling, simulations and theories related to biological phenomena, Valencia, Spain, ICIAM2019, July 14-20.
5. 反応拡散方程式、生命のパターン形成におけるその無限の才能, 日本数学会年会, 応用数理分科会特別講演、日本大学 2020年3月16日—19日.

プレスリリース

1. August 29, 2019 :細胞核の動的変形が核構造の再編成を引き起こすことを世界で初めて発見! <https://www.hiroshima-u.ac.jp/system/files/126099>
2. September 11, 2019 : Mathematical modeling shows why animals see at night <https://phys.org/news/2019-08-mathematical-animals-night.html>
3. January 15, 2020: 蕁麻疹でみられる発疹の症状を数理モデルで再現 ～新たな治療法確立の可能性～ <https://www.hiroshima-u.ac.jp/news/55726>
4. January 28, 2020: Studying the geometry of a common skin disease (Two press releases) https://www.eurekalert.org/pub_releases/2020-01/hu-stg012720.php?fbclid=IwAR2bjrjNhPVQI3oJEc8dM_luSv7JbmXK3SQvFCCVGXzBK0R3iu6gO8E3EU
<https://qswownews.com/research-geometry-of-a-common-skin-disease/>
5. December 17, 2019: 日本の空き家問題を数学の力で解決!
<https://www.hiroshima-u.ac.jp/system/files/132595/>
【プレスリリース】日本の空き家問題を数学の力で解決! .pdf