

細胞共培養系における相分離現象

京都大学大学院 理学研究科 原田 崇広¹

生物の心臓は規則的に収縮を繰り返す心筋細胞から構成されている。心臓内では心筋細胞は規則正しく配列され、そのために個々の細胞の収縮によって心臓全体が正しく収縮し、全身に血流を送るポンプとしての機能を果たしている。これまでも心筋細胞の収縮運動については、医学・生理学、薬学、生化学、また生物物理学など様々な分野にまたがった研究がなされ、その収縮機構については分子レベルから組織、器官のレベルまで非常に多くの事が分かってきている。また近年では非線形力学の考え方が応用され、自発的に収縮する細胞同士がいかにしてお互いの同期をとり、全体として秩序ある収縮運動をすることができるか、という研究も進んできている [1]。高等生物の器官のなかで最もよく理解されているものの一つに数えても良いであろう。

しかしながら、特に上記のような物理学的立場からこれまでに行われた研究では、細胞同士がある結合の仕方をしている場合にどのような収縮パターンが起こるか、という電気生理学的な観点にもっぱら重点が置かれており、そのような細胞間結合がどのようにして形成されてきたか、という発生生物学的な観点はあまり重要視されてこなかったと言えるだろう。心臓の形状や細胞間の結合の仕方などはあらかじめ与えられた物ではなく、生物がその発生（更には進化）の過程で自ら獲得してきたものである、という事を考えると、このような問題を非平衡・非線形物理学の立場から考え直してみることは大変興味深いテーマである。

こうした問題に取り組むにあたって、我々は心臓のモデルとして、より簡単な培養細胞系を採る。培養細胞系は擬2次元の系であるため、3次元的な実際の心臓の形状と直接対応づけることは難しい反面、実験操作や解析、また理論との対応はより容易である。

そこで今回は、心筋細胞の培養系において見られる、特徴的なクラスターやネットワーク構造の形成について発表する。心筋細胞を繊維芽細胞などの他の細胞と共に培養した場合、心筋細胞同士が凝集してクラスターを形成することが見いだされた (図1)。細胞は培養初期においてほぼ一様に配置されているが (34 hr)、時間の経過と共に互いに凝集して特徴的なネットワーク構造を形成する (64-94 hr)。さらに時間がたつと凝集が進んで円状のクラスターが形成されることが分かった (124 hr)。クラスターは自発的に収縮を繰り返しており、またクラスター間で収縮が同期していることが確認された。これらのことから、クラスターには心筋細胞が含まれており、またクラスターの外部には繊維芽細胞などが主に存在することが推察される。つまりこの現象は心筋細胞とそれ以外の細胞との相分離であると考えられる。

次にクラスター形成の原因を調べるために、筋収縮の阻害剤として知られる 2, 3-butanedione monoxime (BDM) [2] 存在下で細胞を培養した。その結果、BDM によって心筋細胞の収縮が阻害

¹E-mail: harada@chem.scphys.kyoto-u.ac.jp

された条件下では（細胞は生きているが）クラスター形成は起こらなかった。このことから心筋細胞がその収縮によってお互い引き合う効果が重要であると結論づけられる。

本発表ではまた、クラスター化の途中で過渡的に形成されるネットワーク状構造と、高分子などのソフトマテリアルの分野で知られる粘弾性相分離現象との関連についても議論したい。

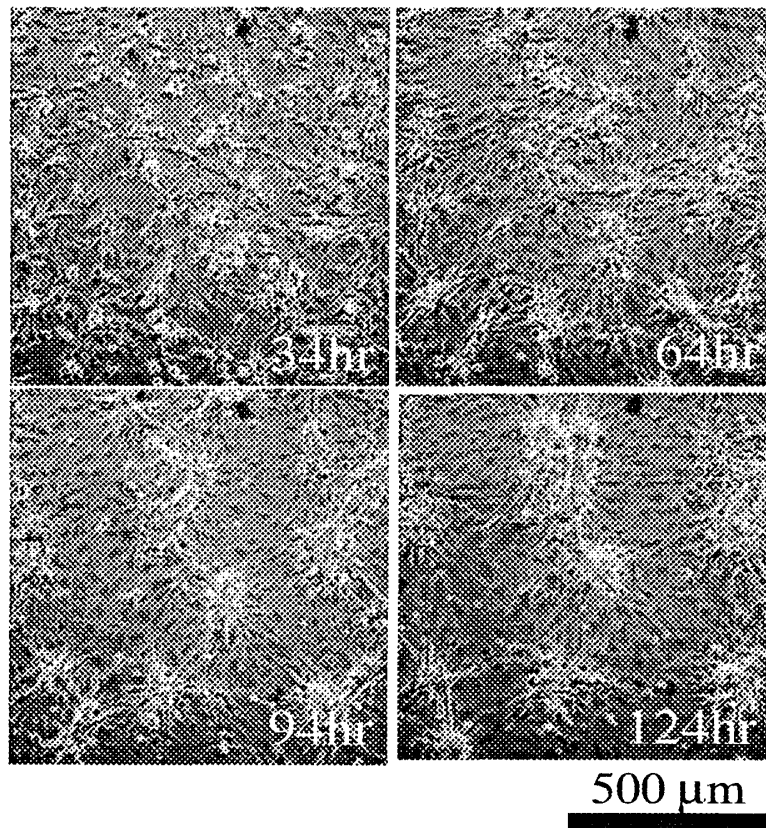


図 1: 培養心筋細胞系で見られるネットワーク型クラスター形成現象。培養開始後 34hr、64hr、94hr、および 124hr 後の位相差顕微鏡像。スケールバーは 500 μm 。

参考文献

- [1] L. Glass, P. Hunter and A. McCulloch eds., *Theory of Heart: Biomechanics, Biophysics, and Nonlinear Dynamics of Cardiac Function* (Springer-Verlag, New York, 1990).
- [2] T. Li, R. E. Sperlakis and J. Solaro, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **232**, 688 (1985).