

細胞のダイナミクスと集団運動

北海道大学 大学院理学研究科

水谷 武臣、芳賀 永、川端 和重

生体内の細胞は運動することによって、その独自の特有の組織や器官を形成する。例えば、皮膚組織を損傷した場合の繊維芽細胞は、傷部に集団で移動し、増殖することによって傷の修復をおこなう。初期胚においては、生殖細胞の集団運動によって生殖腺が作られる。このような細胞運動の機構解明さらにはその制御は、最近注目されている再生医療における、皮膚や角膜等の生体組織再生にもつながるものである。しかし、細胞運動は巨視的な現象であるために、細胞内で起こる分子レベルの生化学反応だけでは理解する事が困難な現象であると考えられている。分子レベルの変化が、細胞内でどのように時間的空間的に協調するかについての機構解明が必要である。細胞内には、アクチンフィラメントや微小管、中間径フィラメント等の細胞骨格が存在する。細胞の運動は、これらの細胞骨格の動的性質（重合や脱重合）および細胞骨格と細胞外マトリックスの脱着に関係している。分子レベルの変化と細胞運動をつなぐ機構として細胞骨格とこれに働く力が関係している可能性がある。事実、細胞の分裂、組織再生に細胞に働く張力が強い影響を示す事が知られている。

他方、ナノテクノロジーをもちいて、生きた細胞の力学的性質に関する研究が行われている。例えば、培養液の浸透圧による細胞の形態変化、磁気ビーズや光ピンセットを用いた細胞質の粘性測定等がある¹⁾。特に、走査型プローブ顕微鏡（SPM）は、培養環境における細胞の形態のみならずその局所的な粘弾性の分布をサブミクロンスケールで2次元的に視覚化できる点で注目されている²⁾。

私たちは、細胞運動の協調機構および細胞骨格の力学的性質を明らかにする観点から、細胞内の細胞骨格を媒介とした張力や弾性等の動力学効果に着目している。本発表では、プローブ顕微鏡をもちいて、生きた細胞が運動する時の局所弾性分布およびその時間発展、および基質との間の接着点の形成から、細胞運動における力学的な機構について報告する³⁾。さらには、このような運動をもとに現れる細胞の集団運動についても紹介する。

SPMによる弾性測定は、カンチレバーの探針で試料を押し、加えた力と試料の変形量から弾性率（ヤング率）を得る。細胞の運動に伴う局所弾性分布の時間変化を測定するのに適した Force-modulation 法をもちいた。測定に用いた細胞は、繊維芽細胞（NIH-3T3）。シャーレ内で培養した細胞を SPM ステージに設置し、温度コントローラにより 37°C 付近で一定温度に保持した。約 3 時間程度の細胞運動を測定することが可能であった。また、集団運動の観察では、培養環境下で 1 週間程度の観察が可能である。

細胞運動時の生きた繊維芽細胞の弾性率分布の時間変化を図 1 に示す。細胞は、葉状仮足をのびしながら運動する。また、細胞中央部分は周辺に比べてさらに硬い筋状の構造がある。生き

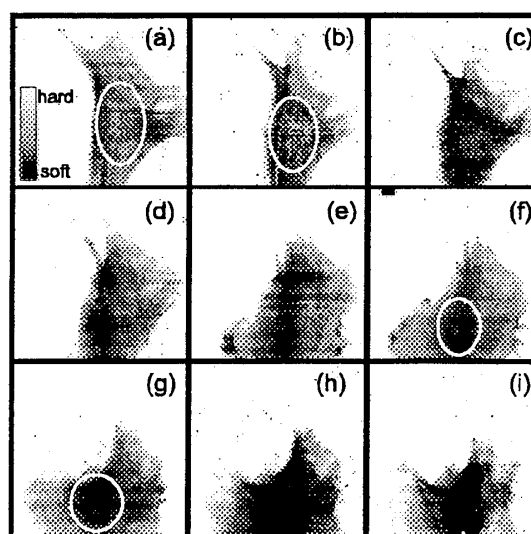


図 1 細胞の動きと細胞の硬さ分布

た細胞の硬さは均一ではなく、細胞の場所ごとに硬さが数 kPa～数十 kPa まで分布している。また SPM 測定直後に細胞骨格を染色して共焦点レーザー蛍光顕微鏡によって観測した蛍光像と比較すると、細胞の硬さや形態はアクチンフィラメントに主に支配されている。この結果では、細胞は図の上方から下方に向けてゆっくり運動している。運動開始時には、細胞の中央付近は周辺に比べて明るいすなわち硬い状態にあるが、細胞が下方に運動するにともなって、暗い、すなわち、やわらかい状態に変化する。得た細胞の硬さと位置の時間変化を示す。(図2) 細胞の運動に伴って、硬さが変化す

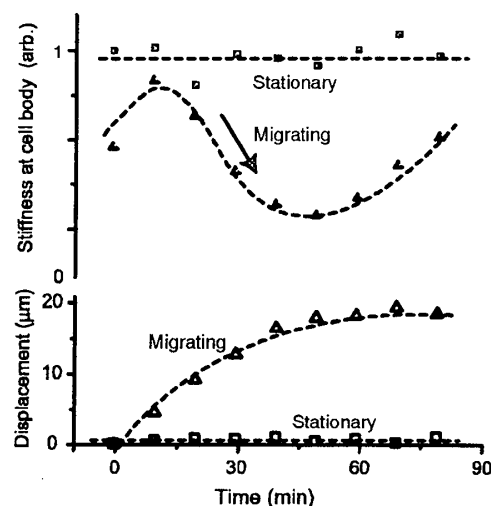


図2 運動に伴う硬さの時間変化

る様子がわかる。同時に測定した細胞骨格の蛍光像から、運動中においてもアクチンフィラメント密度がSPMによる硬さの変化ほど大きく変化していない。運動状態では、アクチンフィラメントに働く張力がSPMによって観測される硬さの主な原因と考えられる。細胞骨格に発生する力と細胞骨格と基盤の接着点の形成をとおして、細胞各部分における形態変化(葉状仮足の伸展等)を協調させて、細胞全体としての巨視的な運動を作り出していると考えられる。これらの結果は、細胞の動力学的性質さらには、細胞外マトリックスをとおした細胞集団としての動力学的性質が細胞の運動にとって重要な役割を示すものである⁴⁾。

上皮細胞をゲル上で培養すると、細胞は数1000細胞の集団で特定の方向に運動を行う。またその運動様式は、細胞の位置の一樣な変化を伴う、並進モードとその場の細胞の伸縮に基づく伝播モードがあることを見いだした。これらは、従来からある化学物質の生成・拡散にもとづくシグナルを用いないものである。

生体内における、細胞や細胞集団の巨視的な運動現象の解明は、ライフサイエンスの分野において非常に重要な現象である。これらの現象の解明においては、細胞内の生化学的変化のみならず、細胞および基質の動力学的性質の観点からのアプローチが重要と考えられる。また、このような細胞レベルにおける力学的な研究が、新たな巨視的な細胞機能の解明および制御法につながるものと期待している。

参考文献

1. R. Bausch, F. Ziemann, A. A. Boulbitch, K. Jacobson, E. Sackmann, *Biophys. J.* **75**, (1998)2038.
2. M Radmacher., M. Fritz, C.M. Kacher, J.P. Cleveland and P.K. Hansma, *Biophys. J.*, **70** (1996)556-567.
3. H. Haga, S. Sasaki, K. Kawabata, E. Ito, T. Ushiki, K. Abe, T. Sambongi, *Ultramicroscopy* **82**(2000) 253-258.
4. M.Nagayama, H.Haga and K.Kawabata, *Cell motility and the Cytoskeleton*, **50**, (2001)173-179.